

## BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-152477

(43)公開日 平成10年(1998)6月9日

(51)Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	F I
C 0 7 D 239/94		C 0 7 D 239/94
A 6 1 K 31/505	A D U	A 6 1 K 31/505 A D U
C 0 7 D 401/04	2 3 9	C 0 7 D 401/04 2 3 9
401/06	2 3 9	401/06 2 3 9
401/14	2 0 9	401/14 2 0 9

審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 29 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-284872

(22)出願日 平成9年(1997)10月17日

(31)優先権主張番号 60/028881

(32)優先日 1996年10月17日

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 390039402

ファイザー・インコーポレイテッド  
P F I Z E R I N C O R P O R A T E  
D.アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・10017、  
ニュー・ヨーク、イースト・フォーティセ  
カンド・ストリート・235

(72)発明者 リー・ダニエル・アーノルド

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01581、  
ウエストボロ、ラグルス・ストリート  
216

(74)代理人 弁理士 社本 一夫 (外4名)

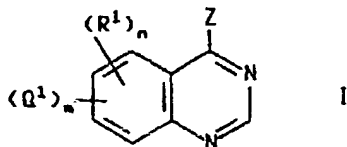
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミノキナゾリン誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 より良い制癌薬として使用できるアミノキナゾリン誘導体を提供する。

【解決手段】 下記式 I の特定の4-アミノキナゾリン誘導体：



およびそれらの薬剤学的に許容しうる塩類。〔式中、R<sup>1</sup>、Q<sup>1</sup>、m、nおよびZは明細書中に定めたものである。〕この化合物および薬剤学的に許容しうる塩類は哺乳動物において過剰増殖性の障害および状態の処置に有用である。化合物の具体的一例を示すと、(3-エチニル-フェニル)-(6-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミンになる。

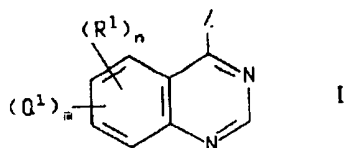
(2)

特開平10-152477

## 【特許請求の範囲】

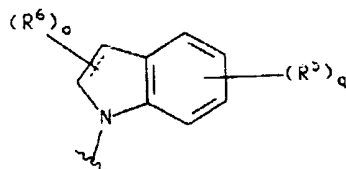
【請求項1】 次式の化合物：

【化1】



【式中、  
ZはNR³R⁴であり、ここでR³は水素であり、かつR⁴はQ²もしくは(R⁵)ₑで置換されたフェニルのいずれかであるか、またはNR³R⁴は次式の基であり：

【化2】



ここで点線は任意の二重結合を表し；R⁵はそれぞれ独立して、モノー、ジーおよびトリフルオロメチル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アジド、イソチオシアノ、(C₁～C₄)アルキル、フェニル、チエニル、(C₁～C₄)アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₄)アルキレンジオキシ、シアノ、ベンゾイルアミノ、トリフルオロメチルカルボニルアミノ、(C₁～C₄)アルカノイルアミノ、(C₁～C₄)アルカノイル、N-モノーおよびN、N-ジ- (C₁～C₄)アルキルアミノ、(C₁～C₄)アルキルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、(C₁～C₄)アルキルチオ、(C₁～C₄)アルキルスルフィニルおよび(C₁～C₄)アルキルスルホニル、ピロール-1-イル、ピペリジン-1-イルおよびピロリジン-1-イルから選択され、これらにおいてフェニル、ベンジルオキシ、フェノキシおよびベンゾイルアミノは所望によりハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシもしくは(C₁～C₄)アルキルでモノ置換されていてもよく、(C₁～C₄)アルキレンジオキシは両端においてベンゼン部分上の隣接炭素に結合しており；または2個のR⁵はそれらが結合している炭素原子といっしょにイミダゾリル、ピロロおよびピラゾリルから選択される基を形成し；R⁶はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、N-モノーおよびN、N-ジ- (C₁～C₄)アルキルアミノ、スルホならびに(C₁～C₄)アルコキシから選択される（ただしそれらの基は環窒素に直接に隣接する環炭素には結合しておらず）か、またはR⁶はそれぞれ独立して、カルボキシ、ヒドロキシ(C₁～C₄)アル

キル、(C₁～C₄)アルコキシ(C₁～C₄)アルキル、アミノ(C₁～C₄)アルキル、N-モノーおよびN、N-ジ- (C₁～C₄)アルキルアミノ(C₁～C₄)アルキル、モルホリノ(C₁～C₄)アルキル、4- (C₁～C₄)アルキル-ピペラジン-1-イル(C₁～C₄)アルキル、カルボキシ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシカルボニル、スルホ(C₁～C₄)アルキル、ビリジル(C₁～C₄)アルキルおよび(C₁～C₄)アルキルから選択され；qは0～3の整数であり；oは0、1または2であり；Q²は9-もしくは10-員の二環式ヘテロアリール環部分、またはその水素化誘導体であり、これらは1または2個の窒素異種原子を含み、かつ窒素、酸素および硫黄から選択される異種原子を所望によりさらに含んでもよく、Q²はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、ニトロ、カルバモイル、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)アルキルアミノ、ジ- [(C₁～C₄)アルキル]アミノ、(C₂～C₄)アルカノイルアミノ、(C₂～C₄)アルケニルおよび(C₂～C₄)アルキニルから独立して選択される1または2個の置換基を所望により保有してもよく；Q¹はAr-Y-Xであり；Arはそれぞれ単環式または二環式のアリールまたはヘテロアリール環（たとえばフェニル、ナフチル、ビリジル、ピリミジル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピラニル、ピラジニル、チアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キナゾリニル、プテリニル、キノリニルまたはイソキノリニル）であり、Ar基はそれぞれ所望により1～3個の置換基R²で置換されていてもよく；Xはそれぞれ独立して、C₂アルケン（すなわち-C=C-）、C₂アルキン（すなわち-C≡C-）であるか、または存在せず；mは1または2であり；nは0、1、2または3であり；Yは(CH₂)ₚであり、ここでpは0～5であり、1または2個のCH₂基は所望により、かつ独立して酸素、硫黄、SO₂、C=O、NHまたはNCH₃で交換されていてもよく；R¹はそれぞれ独立して以下のものから選択され：

(a) トリフルオロメチル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)アルコキシカルボニル、チオ、(C₂～C₄)アルカノイルオキシ、(C₂～C₄)アルカノイルアミノ、カルボキシ、フェノキシ、ベンゾイルオキシ、カルバモイル、N-モノーおよびN、N-ジ- (C₁～C₄)アルキルカルバモイル、N-モノーおよびN、N-ジ- (C₁～C₄)アルキルアミノ、N-モノーおよびN、N-ジ- (ヒドロキシ(C₂～C₄)アルキル)アミノ、N-モノーおよびN、N-ジ- ((C₁～C₄)アルコキシ(C₂～C₄)アルキル)アミノ、アニリノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン

(3)

特開平10-152477

-1-イル、モルホリノ、ピペラジーン-1-イル、4-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルピペラジーン-1-イル、( $C_1 \sim C_4$ )アルキルチオおよびフェニルチオ、ならびに( $C_1 \sim C_4$ )アルキルにおいて置換された以上の任意の $R^1$ 基；ならびに(b)ヒドロキシ( $C_2 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_2 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_2 \sim C_4$ )アルキルチオ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_2 \sim C_4$ )アルキルチオ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、ヒドロキシアミノ、ベンゾイルアミノ、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルカルバモイルメチルアミノ、カルバモイルメチルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシカルボニルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ )アルカノイルアミノ、カルボキシメチルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシカルボニルメチルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシアミノ、( $C_2 \sim C_4$ )アルカノイルオキシアミノ、フェニル( $C_1 \sim C_4$ )アルキルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ )アルキルスルホニルアミノ、ベンゼンスルホニアミド、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、ウレイド、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_4$ )アルキルカルボニルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ )アルキルスルフィニル、( $C_1 \sim C_4$ )アルキルスルホニル、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_2 \sim C_4$ )アルキルチオ、モノ-、ジ-およびトリフルオロメチルオキシ、( $C_1 \sim C_4$ )アルキレンジオキシ、ベンジルオキシ、アジド、グアニジノ、アミノカルボニル、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルアミノカルボニル、フェニル( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ、カルボキシメトキシ、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシカルボニルメトキシ、カルバモイルメトキシ、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルカルバモイルメトキシ、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルカルバモイルメトキシ、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_2 \sim C_4$ )アルキルカルボキシアミド、ならびにビス(( $C_1 \sim C_4$ )アルカンスルホニル)アミド；ならびに(c)( $C_2 \sim C_4$ )アルコキシ、( $C_2 \sim C_4$ )アルキルチオ、( $C_2 \sim C_4$ )アルカノイルオキシ、( $C_2 \sim C_4$ )アルキルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ )アルキル( $C_1 \sim C_4$ )アルキレンジオキシ、および( $C_2 \sim C_4$ )アルカノイルアミノ；以上の(c)の $R^1$ 基は、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、( $C_2 \sim C_4$ )アルカノイルオキシ、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルアミノ、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルアミノ、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_2 \sim C_4$ )アルキルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ )アルカノイルアミノ、フェノキシ、アニリノ、イミダゾール-1-イル、フェニルチオ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジーン-1-イル、4-( $C_1 \sim$

$C_4$ )アルキルピペラジーン-1-イル、カルボキシ、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルカルバモイル、カルボキシアミド、N-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルカルボキシアミドまたはN-モノ-およびN、N-ジ-( $C_1 \sim C_4$ )アルキルカルボキシアミドから独立して選択される1または2個の置換基で所望により置換されていてもよい；ここで置換基 $R^1$ 中のフェニル部分はいずれも、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシおよび( $C_1 \sim C_4$ )アルキルから独立して選択される1または2個の置換基で所望により置換されていてもよく、( $C_1 \sim C_4$ )アルキレンジオキシは両端においてキナゾリン環に結合しており；そして $R^2$ はそれぞれ、前記 $R^1$ の定義の(a)および(b)節に挙げた置換基から独立して選択され；ただし：

(a)  $Q^1$ はキナゾリン環の位置“6”もしくは“7”またはこれら両方の位置になければならず；(b) Arは非置換フェニルではあり得ず；かつ(c) m+nの和が4より大きいことはあり得ず；(d)  $R^3$ が1H-インドール-5-イルであり、かつnが0であり、かつmが1であり、かつ $Q^1$ がキナゾリン環の位置“7”に結合した2-(置換フェニル)-エテン-1-イル基であるばあい、(i) Arは1,1-ジメチル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-1-イルではあり得ず；かつ(ii)  $Q^1$ のフェニル部分は以下の13の置換様式のいずれもとることができない(これらはそれぞれ完全に、かつ独立して、フェニル部分上における置換を定める)：3-ニトロ、4-メトキシ、4-ブromo、3,4-ジメトキシ、3-ブromo、4-ヒドロキシメチル、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ、3,5-メトキシ、1-アミノエチル、3-オキソ-4-メチル、2-メトキシ、3-ニトロ-4-メチルカルボニルアミノ、または3-メトキシ-4-ベンジルオキシ；かつ(e)  $R^3$ が1H-インドール-5-イルであり、かつnが1であり、かつmが1であり、かつ $R^1$ が6-メトキシであり、かつ $Q^1$ がキナゾリン環の位置“7”に結合した2-(置換フェニル)-エテン-1-イル基であるばあい、(i) Arは1,1-ジメチル-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-1-イルではあり得ず；かつ(ii)  $Q^1$ のフェニル部分は以下の4つの置換様式のいずれもとることができない(これらはそれぞれ完全に、かつ独立して、フェニル部分上における置換を定める)：3-ニトロ、3-ブromo、4-ブromoまたは2,3,4,5,6-ペンタフルオロ]およびこれらの化合物の薬理的に許容しうる塩。

【請求項2】 Zが $NR^3$ であり、 $NR^3R^4$ は式Aにおいて $R^5$ がアミノであり、oが0であり、pが1であり、かつ点線が二重結合を表す基を形成する、請求項1

(4)

特開平10-152477

記載の化合物。

【請求項3】 化合物が1個だけのQ<sup>1</sup>基を含む、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 化合物が2個のQ<sup>1</sup>基を含む、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Arが置換フェニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項6】 Arが所望により置換されたピリジンまたはピラジンである、請求項1記載の化合物。

【請求項7】 Arがモノ置換フェニルである、請求項5記載の化合物。

【請求項8】 Arがジ置換フェニルである、請求項5記載の化合物。

【請求項9】 以下のものよりなる群から選択される、請求項1記載の化合物：(3-エチニル-フェニル)-(6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン；(3-エチニル-フェニル)-(6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン；(1H-インドール-5-イル)-(6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン；(3-エチニル-フェニル)-[6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[7-メトキシ-6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；(3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-[6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；(1H-インドール-5-イル)-(7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン；(3-エチニル-フェニル)-(7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン；(1H-インドール-5-イル)-(7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン；(3-ブロモ-フェニル)-(7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン；4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-7-オール；(1H-インドール-5-イル)-(7-メトキシ-6-ピリジン-2-イルエチニル-キナゾリン-4-イル)-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[7-(2-メトキシ-エトキシ)-6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル]-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[7-(2-メトキシ-フェニル)-ビニル]-キナゾリン-4-イル]-アミン；{6-[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ビニル]-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル}-

(1H-インドール-5-イル)-アミン；(4-{2-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-7-メトキシ-キナゾリン-6-イル]-ビニル}-フェニル)-メタノール；{6-[2-(4-アミノ-フェニル)-ビニル]-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-(1H-インドール-5-イル)-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[7-メトキシ-6-(2-ピラジン-2-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[7-メトキシ-6-[2-(6-メチル-1-オキシ-ピリジン-3-イル)-ビニル]-キナゾリン-4-イル]-アミン；(6-{2-[4-(1-アミノ-エチル)-フェニル]-ビニル}-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-(1H-インドール-5-イル)-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[7-メトキシ-6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；{6-[2-(4-アミノ-フェニル)-ビニル]-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-(1H-インドール-5-イル)-アミン；(1H-インドール-5-イル)-[7-メトキシ-6-(1-オキシ-ピリジン-3-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；および[6-(3-アミノ-フェニルエチニル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-(1H-インドール-5-イル)-アミン。

【請求項10】 過剰増殖性疾患の処置方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に療法上有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項11】 過剰増殖性疾患が癌である、請求項10記載の方法。

【請求項12】 疾患が脳、肺、扁平上皮細胞、膀胱、胃、脾臓、胸部、頭部、頸部、食道、婦人科または甲状腺の癌である、請求項11記載の方法。

【請求項13】 過剰増殖性疾患が癌以外のものである、請求項10記載の方法。

【請求項14】 疾患が皮膚または前立腺の良性過形成である、請求項13記載の方法。

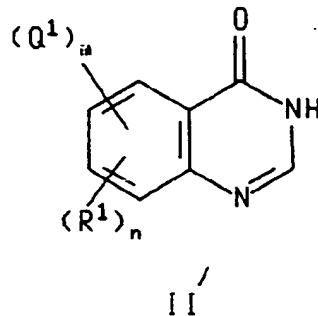
【請求項15】 哺乳動物において過剰増殖性疾患の処置に用いる薬剤組成物であって、療法上有効な量の請求項1記載の化合物および薬理的に許容しうるキャリアーを含む組成物。

【請求項16】 次式の化合物：

【化3】

(5)

特開平10-152477



【式中、 $Q^1$ 、 $m$ 、 $R^1$  および  $n$  は請求項 1 に定めたものであり、ただし  $Q^1$  中の  $Ar$  基はフェニルではあり得ない】。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、哺乳動物において癌などの過剰増殖性疾患の処置に有用な 4-アミノキナゾリン誘導体に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】 現在の癌処置法の多くは DNA 合成を阻害する化合物を用いる。そのような化合物は細胞全般に対して毒性であるが、分裂の速い腫瘍細胞に対してはそれらの毒性が有効となりうる。癌細胞に対する作用の選択性を高めるために、DNA 合成阻害以外の機構で作用する制癌薬を得るための他の方法が探索されている。

【0003】 細胞の DNA の一部がオンコジーン（腫瘍遺伝子、すなわち活性化されると悪性腫瘍細胞の形成をもたらす遺伝子）にトランスフォーメーションすることにより細胞が癌性になるらしいということは知られている。多くのオンコジーンは細胞トランスフォーメーションを起こす可能性のある異常なチロシンキナーゼであるタンパク質をコードする。あるいは正常なプロトオンコジーン性チロシンキナーゼの過剰発現が増殖性障害を生じ、その結果ときには悪性表現型となることもある。

【0004】 受容体チロシンキナーゼは大型の酵素であって、細胞膜を貫通し、上皮増殖因子などの増殖因子に対する細胞外結合ドメイン、トランスメンブランドドメイン、およびタンパク質の特定のチロシン残基をリン酸化し、このため細胞増殖に影響を与える、キナーゼとして機能する細胞内部分をもつ。そのようなキナーゼは、ヒトの普通の癌、たとえば胸部癌、結腸癌・直腸癌・胃癌などの胃腸癌、白血病、および卵巣癌、気管支癌または肺癌において異常に発現することが多いのは知られている。チロシンキナーゼ活性をもつ上皮増殖因子受容体（EGFR）が、脳、肺、扁平上皮細胞、膀胱、胃、胸部、頭頸部、食道、婦人科および甲状腺の腫瘍のような多くの人癌で突然変異および／または過剰発現することも示された。

【0005】 したがって、受容体チロシンキナーゼの阻害薬は哺乳動物癌細胞の増殖の選択的阻害薬として有用

であると認識されている。たとえばチロシンキナーゼ阻害薬であるエルブスタチン（erbstatin）は無胸腺ヌードマウスにおいて、上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼを発現する移植されたヒト乳癌の増殖を選択的に衰退させるが、EGFR を発現しない他の癌の増殖に対しては効果がない。

【0006】 スチレン誘導体など他の種々の化合物がチロシンキナーゼ阻害性をもつことも示された。より最近になって、5つの欧州特許出願公開明細書、すなわち EP 0 566 226 A1（1993年10月20日公開）、EP 0 602 851 A1（1994年6月22日公開）、EP 0 635 507 A1（1995年1月25日公開）、EP 0 635 498 A1（1995年1月25日公開）および EP 0 520 722 A1（1992年12月30日公開）には、特定のキナゾリン誘導体がそれらのチロシンキナーゼ阻害性により生じる制癌性をもつと述べられている。国際特許出願公開 WO 92/20642 号（1992年11月26日公開）にも、特定のビス-単環式および二環式アリールおよびヘテロアリール化合物が異常な細胞増殖を阻害するのに有用なチロシンキナーゼ阻害薬として述べられている。国際特許出願公開 WO 96/16960 号（1996年6月6日公開）および WO 95/23241 号（1995年8月31日公開）には、特定のフェニルアミノ置換キナゾリンがこれと同じ目的に有用なチロシンキナーゼ阻害薬として述べられている。

【0007】 欧州特許出願公開 EP 0 414 386 A1 号（1991年2月27日公開）には、特定のピリド[2,3-d]ピリミジンが殺真菌薬、殺虫薬および殺ダニ薬として述べられている。

【0008】 出願中の国際特許出願明細書、PCT/IB95/00436 および PCT/IB95/07881（米国を指定国とし、それぞれ1995年6月6日および1995年6月7日に出願）には、所望により置換されたインドリル-およびフェニルアミノ-キナゾリンがそれぞれ記載されている。これらは受容体チロシンキナーゼを伴う過剰増殖性疾患の処置に有用である。

##### 【0009】

【発明が解決しようとする課題】 前記の制癌化合物は技術分野にいちじるしく寄与したが、当技術分野ではより良い制癌薬の探索が続けられている。

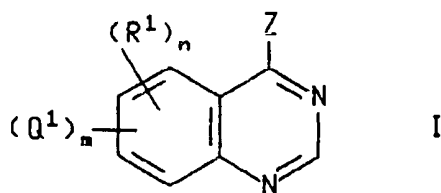
##### 【0010】

【課題を解決するための手段】 本発明は、次式の複素環式置換アニリン誘導体：

##### 【化4】

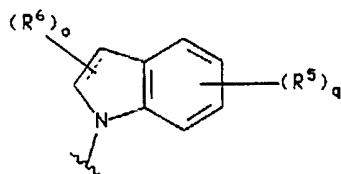
(6)

特開平10-152477



〔式中、ZはNR³R⁴であり、ここでR³は水素であり、かつR⁴はQ²もしくは(R⁵)ₑで置換されたフェニルのいずれかであるか、またはNR³R⁴は次式の基であり：

【化5】



A

ここで点線は任意の二重結合を表し；R⁵はそれぞれ独立して、モノー、ジーおよびトリフルオロメチル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アジド、イソチオシアノ、(C₁~C₄)アルキル、フェニル、チエニル、(C₁~C₄)アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₄)アルキレンジオキシ、シアノ、ベンゾイルアミノ、トリフルオロメチルカルボニルアミノ、(C₁~C₄)アルカノイルアミノ、(C₁~C₄)アルカノイル、N-モノーおよびN、N-ジ- (C₁~C₄)アルキルアミノ、(C₁~C₄)アルキルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、(C₁~C₄)アルキルチオ、(C₁~C₄)アルキルスルフィニルおよび(C₁~C₄)アルキルスルホニル、ピロール-1-イル、ピペリジン-1-イルおよびピロリジン-1-イルから選択され、これらにおいてフェニル、ベンジルオキシ、フェノキシおよびベンゾイルアミノは所望によりハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシもしくは(C₁~C₄)アルキルでモノ置換されていてもよく、(C₁~C₄)アルキレンジオキシは両端においてベンゼン部分上の隣接炭素に結合しており；または2個のR⁵はそれらが結合している炭素原子といっしょにイミダゾリル、ピロロおよびピラゾリルから選択される基を形成し；R⁶はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、N-モノーおよびN、N-ジ- (C₁~C₄)アルキルアミノ、スルホならびに(C₁~C₄)アルコキシから選択される（ただしそれらの基は環窒素に直接に隣接する環炭素には結合しておらず）か、またはR⁶はそれぞれ独立して、カルボキシ、ヒドロキシ(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ(C₁~C₄)アルキル、アミノ(C₁~C₄)アルキル、N-モノーおよびN、N-

ジ- (C₁~C₄)アルキルアミノ(C₁~C₄)アルキル、モルホリノ(C₁~C₄)アルキル、4-(C₁~C₄)アルキル-ピペラジン-1-イル(C₁~C₄)アルキル、カルボキシ(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシカルボニル、スルホ(C₁~C₄)アルキル、ピリジル(C₁~C₄)アルキルおよび(C₁~C₄)アルキルから選択され；qは0~3の整数であり；oは0、1または2であり；Q²は9-もしくは10-員の二環式ヘテロアリール環部分、またはその水素化誘導体であり、これらは1または2個の窒素異種原子を含み、かつ窒素、酸素および硫黄から選択される異種原子を所望によりさらに含んでもよく、Q²はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、ニトロ、カルバモイル、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)アルキルアミノ、ジ-[(C₁~C₄)アルキル]アミノ、(C₂~C₄)アルカノイルアミノ、(C₂~C₄)アルケニルおよび(C₂~C₄)アルキニルから独立して選択される1または2個の置換基を所望により保有してもよく；Q¹はAr-Y-Xであり；Arはそれぞれ単環式または二環式のアリールまたはヘテロアリール環（たとえばフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゼリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピラニル、ピラジニル、チアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キナゾリニル、アテリニル、キノリニルまたはイソキノリニル）であり、Ar基はそれぞれ所望により1~3個の置換基R²で置換されていてもよく；Xはそれぞれ独立して、C₂アルケン（すなわち-C=C-）、C₂アルキン（すなわち-C≡C-）であるか、または存在せず；mは1または2であり；nは0、1、2または3であり；Yは(CH₂)ₚであり、ここでpは0~5であり、1または2個のCH₂基は所望により、かつ独立して酸素、硫黄、SO₂、C=O、NHまたはNCH₃で交換されていてもよく；R¹はそれぞれ独立して以下のものから選択され：

(a) トリフルオロメチル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)アルコキシカルボニル、チオ、(C₂~C₄)アルカノイルオキシ、(C₂~C₄)アルカノイルアミノ、カルボキシ、フェノキシ、ベンゾイルオキシ、カルバモイル、N-モノーおよびN、N-ジ-ジ- (C₁~C₄)アルキルカルバモイル、N-モノーおよびN、N-ジ- (C₁~C₄)アルキルアミノ、N-モノーおよびN、N-ジ- (ヒドロキシ(C₂~C₄)アルキル)アミノ、N-モノーおよびN、N-ジ- ((C₁~C₄)アルコキシ(C₂~C₄)アルキル)アミノ、アニリノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、4-(C₁~C₄)アルキルピペラジン-1-イル、(C₁~

(7)

特開平10-152477

$C_4$ ) アルキルチオおよびフェニルチオ、ならびに ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルにおいて置換された以上の任意の  $R^1$  基; ならびに (b) ヒドロキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルキルチオ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルキルチオ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、ヒドロキシアミノ、ベンゾイルアミノ、 $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルカルバモイルメチルアミノ、カルバモイルメチルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシカルボニルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルカノイルアミノ、カルボキシメチルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシカルボニルメチルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシアミノ、( $C_2 \sim C_4$ ) アルカノイルオキシアミノ、フェニル ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルスルホニルアミノ、ベンゼンスルホンアミド、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、ウレイド、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルカルボニルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルスルフィニル、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルスルホニル、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルキルチオ、モノ-、ジ-およびトリフルオロメチルオキシ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキレンジオキシ、ベンジルオキシ、アジド、グアニジノ、アミノカルボニル、 $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノカルボニル、フェニル ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ、カルボキシメトキシ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシカルボニルメトキシ、カルバモイルメトキシ、 $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルカルバモイルメトキシ、 $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- (ヒドロキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルキル) カルボキシアミド、 $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルキル) カルボキシアミド、ならびにビス (( $C_1 \sim C_4$ ) アルカンスルホニル) アミド; ならびに (c) ( $C_2 \sim C_4$ ) アルコキシ、( $C_2 \sim C_4$ ) アルキルチオ、( $C_2 \sim C_4$ ) アルカノイルオキシ、( $C_2 \sim C_4$ ) アルキルアミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキレンジオキシ、および ( $C_2 \sim C_4$ ) アルカノイルアミノ; 以上の (c) の  $R^1$  基は、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、( $C_2 \sim C_4$ ) アルカノイルオキシ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ、 $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノ、 $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- (ヒドロキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルキル) アミノ、 $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルキル) アミノ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルカノイルアミノ、フェノキシ、アニリノ、イミダゾール-1-イル、フェニルチオ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、4- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルピペラジン-1-イル、カルボキシ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N$ -

モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルカルバモイル、カルボキシアミド、 $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルカルボキシアミドならびに  $N$ -モノ-および  $N$ ,  $N$ -ジ- (ヒドロキシ ( $C_2 \sim C_4$ ) アルキル) カルボキシアミドから独立して選択される1または2個の置換基で所望により置換されていてもよい; ここで置換基  $R^1$  中のフェニル部分はいずれも、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシおよび ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルから独立して選択される1または2個の置換基で所望により置換されていてもよく、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキレンジオキシは両端においてキナゾリン環に結合しており; そして  $R^2$  はそれぞれ、前記  $R^1$  の定義の (a) および (b) 節に挙げた置換基から独立して選択され; ただし:

(a)  $Q^1$  はキナゾリン環の位置“6”もしくは“7”またはこれら両方の位置になければならず; (b)  $Ar$  は非置換フェニルではあり得ず; かつ (c)  $m+n$  の和が4より大きいことはあり得ず; (d)  $R^4$  が1H-インドール-5-イルであり、かつ  $n$  が0であり、かつ  $m$  が1であり、かつ  $Q^1$  がキナゾリン環の位置“7”に結合した2-(置換フェニル)-エテン-1-イル基であるばあい、(i)  $Ar$  は1, 1-ジメチル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフト-1-イルではあり得ず; かつ (i i)  $Q^1$  のフェニル部分は以下の13の置換様式のいずれもとることができない (これらはそれぞれ完全に、かつ独立して、フェニル部分上における置換を定める): 3-ニトロ、4-メトキシ、4-ブromo、3, 4-ジメトキシ、3-ブromo、4-ヒドロキシメチル、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ、3, 5-ジメトキシ、1-アミノエチル、3-オキソ-4-メチル、2-メトキシ、3-ニトロ-4-メチルカルボニルアミノ、または3-メトキシ-4-ベンジルオキシ; かつ (e)  $R^4$  が1H-インドール-5-イルであり、かつ  $n$  が1であり、かつ  $m$  が1であり、かつ  $R^1$  が6-メトキシであり、かつ  $Q^1$  がキナゾリン環の位置“7”に結合した2-(置換フェニル)-エテン-1-イル基であるばあい、(i)  $Ar$  は1, 1-ジメチル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフト-1-イルではあり得ず; かつ (i i)  $Q^1$  のフェニル部分は以下の4つの置換様式のいずれもとることができない (これらはそれぞれ完全に、かつ独立して、フェニル部分上における置換を定める): 3-ニトロ、3-ブromo、4-ブromoまたは2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ] およびこれらの化合物の薬理的に許容しうる塩に関する。

【0011】式Iの好ましい化合物には以下のものが含まれる: (3-エチニル-フェニル)-(6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (3-エチニル-フェニル)-(6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (1H-インドール-

(8)

特開平10-152477

5-イル) - (6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-エチニル-フェニル) - [6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [7-メトキシ-6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (3-オキサゾール-5-イル-フェニル) - [6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [6-(2-ピリジン-2-イル-ビニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (1H-インドール-5-イル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-エチニル-フェニル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (1H-インドール-5-イル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-プロモ-フェニル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン; 4-(1H-インドール-5-イルアミノ) - 6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-7-オール; (1H-インドール-5-イル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-2-イルエチニル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [7-(2-メトキシ-エトキシ) - 6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル] - アミン; (1H-インドール-5-イル) - {7-メトキシ-6-[2-(4-メトキシ-フェニル) - ビニル] - キナゾリン-4-イル} - アミン; {6-[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル) - ビニル] - 7-メトキシ-キナゾリン-4-イル} - (1H-インドール-5-イル) - アミン; (4-{2-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ) - 7-メトキシ-キナゾリン-6-イル] - ビニル} - フェニル) - メタノール; {6-[2-(4-アミノ-フェニル) - ビニル] - 7-メトキシ-キナゾリン-4-イル} - (1H-インドール-5-イル) - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [7-メトキシ-6-(2-ピラジン-2-イル-ビニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (1H-インドール-5-イル) - {7-メトキシ-6-[2-(6-メチル-1-オキシ-ピリジン-3-イル) - ビニル] - キナゾリン-4-イル} - アミン; (6-{2-[4-(1-アミノ-エチル) - フェニル] - ビニル} - 7-メトキシ-キナゾリン-4-イル) - (1H-インドール-5-イル) - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [6-(2-ピリジン-2-イル-ビニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [7-メトキシ-6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; {6-[2-(4-アミノ-フェニル) - ビニル] - 7-メトキシ-キナゾリン-4-イル} - (1H-インドール-5-イル) - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [7-メトキシ-6-(1-オキシ-ピリジン-3-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; および [6-(3-アミノ-フェニルエチニル) - 7-メトキシ-キナゾリン-4-イル] - (1H-インドール-5-イル) - アミン。

【0012】式Iの他の化合物の例は以下のものである: {6-[3-(ベンジル-メチル-アミノ) - プロパ-1-イル] - キナゾリン-4-イル} - (1H-インドール-5-イル) - アミン; (3-エチニル-フェニル) - (6-ピリジン-2-イルエチニル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (1H-インドール-5-イル) - (6-ピリジン-2-イルエチニル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (1H-インドール-5-イル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-2-イルエチニル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-エチニル-フェニル) - (6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-エチニル-フェニル) - [6-(4-メチルスルファニル-フェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (3-エチニル-フェニル) - [6-(4-トリフルオロメチル-フェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (3-エチニル-フェニル) - (7-メトキシ-6-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-エチニル-フェニル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-エチニル-フェニル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-プロモ-フェニル) - (6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン; 2-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ) - 7-メトキシ-キナゾリン-6-イル] - 安息香酸エチルエステル; 2-[4-(3-エチニル-フェニルアミノ) - 7-メトキシ-キナゾリン-6-イル] - 安息香酸エチルエステル; 4-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ) - 7-メトキシ-キナゾリン-6-イル] - 安息香酸エチルエステル; 4-(1H-インドール-5-イルアミノ) - 6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-7-イル) - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [7-(2-メトキシ-エトキシ) - 6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル] - アミン; (3-エチニル-フェニル) - (6-p-トリル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-エチニル-フェニル) - (6-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン; (3-エチニル-フェニル) - [6-(4-メチルスルファニル-フェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; (3-エチニル-フェニル) - [6-(4-トリフルオロメチル-フェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; [6-(4-クロロ-フェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; {6-[2-(4-アミノ-フェニル) - ビニル] - 7-メトキシ-キナゾリン-4-イル} - (1H-インドール-5-イル) - アミン; (1H-インドール-5-イル) - [7-メトキシ-6-(1-オキシ-ピリジン-3-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン; および [6-(3-アミノ-フェニルエチニル) - 7-メトキシ-キナゾリン-4-イル] - (1H-インドール-5-イル) - アミン。



(9)

特開平10-152477

-キナゾリン-4-イル]-(3-エチニル-フェニル)-アミン; 4-(6-クロロ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル]-6-フェニル-キナゾリン; (3-エチニル-フェニル)-(7-メトキシ-6-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン; 4-(6-クロロ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル]-7-メトキシ-6-フェニル-キナゾリン; (3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-(6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-キナゾリン-4-イル]-アミン; (1H-インドール-5-イル)-(6-フェニルエチニル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (1H-インドール-5-イル)-(7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (3-エチニル-フェニル)-(7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン; 4-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル]-安息香酸エチルエステル; 2-[4-(3-エチニル-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル]-安息香酸エチルエステル; 2-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル]-安息香酸エチルエステル; (3-エチニル-フェニル)-(6-ピリジン-2-イルエチニル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (1H-インドール-5-イル)-(6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (3-プロモ-フェニル)-(6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (1H-インドール-5-イル)-(6-ピリジン-2-イルエチニル-キナゾリン-4-イル)-アミン; 2-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-7-メトキシ-キナゾリン-6-イル]-安息香酸エチルエステル; 2-[4-(3-エチニル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キナゾリン-6-イル]-安息香酸エチルエステル; 4-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-7-メトキシ-キナゾリン-6-イル]-安息香酸エチルエステル; (1H-インドール-5-イル)-(7-メトキシ-6-スチリル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (1H-インドール-5-イル)-{7-メトキシ-6-[2-(3-ニトロ-フェニル)-ビニル]-キナゾリン-4-イル}-アミン; {6-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル}-(1H-インドール-5-イル)-アミン; (1H-インドール-5-イル)-[7-メトキシ-6-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン; (1H-インドール-5-イル)-{7-メトキシ-6-[2-(5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-ビニル]-キナゾリン-4-イル}-アミ

ン; N-(4-{2-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-7-メトキシ-キナゾリン-6-イル]-ビニル}-2-ニトロ-フェニル)-アセトアミド; {6-[2-(3, 5-ジメトキシ-フェニル)-ビニル]-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル}-(1H-インドール-5-イル)-アミン; (4-{2-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル]-ビニル}-フェニル)-アミン; (1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピラジン-2-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン; 5-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル]-1H-ピリジン-2-オン; (1H-インドール-5-イル-5-イル)-[7-メトキシ-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン; 5-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-7-メトキシ-キナゾリン-6-イル]-ニコチンアミド; 5-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-7-メトキシ-キナゾリン-6-イル]-ニコチンニトリル; 5-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-7-メトキシ-キナゾリン-6-イル]-ピリジン-3-イル-メタノール; 5-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-7-メトキシ-キナゾリン-6-イル]-ニコチン酸メチルエステル; (1H-インドール-5-イル)-(7-メトキシ-6-キノリン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン; [6-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル]-(1H-インドール-5-イル)-アミン; [6-(6-ジメチル-ピリジン-3-イル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル]-(1H-インドール-5-イル)-アミン; 5-(6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イルアミノ)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン; (1H-インドール-5-イル)-(7-メトキシ-6-ピラジン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン; (1H-インドール-5-イル)-[7-メトキシ-6-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン; [6-(6-アミノ-ピラジン-2-イル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル]-(1H-インドール-5-イル)-アミン; および(1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピラジン-2-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン。

【0013】本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物においてタンパク質チロシンキナーゼ(たとえば上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ)の突然変異または過剰発現により起こる異常な細胞増殖を阻止する方法であって、そのような阻止を必要とする哺乳動物にタンパク質チロシンキナーゼの阻害に有効な量の式Iの化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩を投与することを含む方法に関する。

(10)

特開平10-152477

【0014】本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物においてタンパク質チロシンキナーゼ（たとえば上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ）の突然変異または過剰発現により起こる異常な細胞増殖を阻止するための薬剤組成物であって、タンパク質チロシンキナーゼの阻害に有効な量の式Iの化合物またはその薬理的に許容しうる塩、および薬理的に許容しうるキャリアーを含む組成物に関する。

【0015】本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において、過剰増殖性の障害または状態、たとえば悪性または良性の腫瘍、他の過形成状態、たとえば皮膚の良性過形成（たとえば乾癬）および前立腺の良性過形成（たとえば良性前立腺肥大（BPH））、白血病ならびにリンパ球悪性疾患（*lymphoid malignancies*）を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする哺乳動物にそのような障害または状態の予防または治療に有効な量の式Iの化合物もしくはその薬理的に許容しうる塩を投与することを含む方法に関する。

【0016】本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において、過剰増殖性の障害または状態、たとえば悪性または良性の腫瘍、他の過形成状態、たとえば皮膚の良性過形成（たとえば乾癬）および前立腺の良性過形成（たとえば良性前立腺肥大）、白血病ならびにリンパ球悪性疾患を治療または予防するための薬剤組成物であって、そのような障害または状態の予防または治療に有効な量の式Iの化合物もしくはその薬理的に許容しうる塩、および薬理的に許容しうるキャリアーを含む組成物に関する。

【0017】本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において、過剰増殖性の障害または状態、たとえば悪性または良性の腫瘍、他の過形成状態、たとえば皮膚の良性過形成（たとえば乾癬）および前立腺の良性過形成（たとえば良性前立腺肥大）、白血病ならびにリンパ球悪性疾患を治療または予防するための方法であって、そのような治療または予防を必要とする哺乳動物にタンパク質チロシンキナーゼの阻害に有効な量の式Iの化合物またはその薬理的に許容しうる塩を投与することを含む方法に関する。

【0018】本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において、過剰増殖性の障害または状態、たとえば悪性または良性の腫瘍、他の過形成状態、たとえば皮膚の良性過形成（たとえば乾癬）および前立腺の良性過形成（たとえば良性前立腺肥大）、白血病ならびにリンパ球悪性疾患を治療または予防するための組成物であって、タンパク質チロシンキナーゼの阻害に有効な量の式Iの化合物またはその薬理的に許容しうる塩、および薬理的に許容しうるキャリアーを含む組成物に関する。

【0019】式Iの化合物およびその薬理的に許容しうる塩で予防または治療できる良性増殖性障害の例は、

乾癬、良性前立腺肥大および再狭窄である。

【0020】本明細書中で用いる“アルキル”という用語には、別途指示しない限り直鎖、分枝鎖もしくは環状部分、またはその組合わせをもつ飽和一価炭化水素基が含まれる。

【0021】本明細書中で用いる“ハロ”という用語は、別途指示しない限りクロロ、フルオロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0022】本明細書中で用いる“1個またはそれ以上の置換基”という用語は、1個から、有効な結合部位の数に基づいて可能な最大個数までの置換基を意味する。

【0023】塩基性である式Iの化合物は、種々の無機酸および有機酸との多様な塩類を形成することができる。そのような式Iの塩基性化合物と薬理的に許容しうる酸付加塩を形成するために使用できる酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち薬理的に許容しうるアニオンを含有する塩類を形成する酸、たとえば以下のものである：塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモエート[1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフテン酸塩)]。

【0024】酸性である式Iの化合物は、薬理的に許容しうる種々のカチオンと塩基塩を形成できる。そのような塩類の例には、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にナトリウム塩およびカリウム塩が含まれる。

【0025】式Iの化合物はキラリ中心を含む場合があり、したがって種々の鏡像異性体形で存在することができる。本発明は式Iの化合物のすべての光学異性体（たとえば鏡像異性体およびジアステレオマー）および他の立体異性体、ならびにそのラセミ混合物その他の混合物に関する。

【0026】前記の式Iには、1個またはそれ以上の水素原子または炭素原子がその同位体で置換された点以外は表記のものと一致する化合物が含まれる。そのような化合物は代謝の薬力学的試験や結合アッセイ法における研究や診断の道具として有用である。

【0027】本発明方法による式Iの化合物で治療できる患者には、たとえば下記を伴うと診断された患者が含まれる：肺癌、骨癌、肝癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚もしくは眼内の黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、結腸癌、胸部癌、婦人科腫瘍（たとえば子宮肉腫、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰癌または

(11)

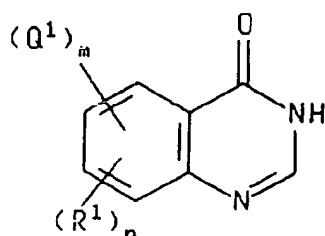
特開平10-152477

外陰部癌)、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌(たとえば甲状腺、上皮小体または副腎の癌)、軟組織の肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性もしくは急性の白血病、小児充実性腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓もしくは尿管の癌(たとえば腎細胞癌、腎盂癌)、または中枢神経系の腫瘍(たとえば原発性中枢神経系リンパ腫、脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫または下垂体腺腫)。

【0028】本発明方法による式Iの化合物およびそれらの薬剤学的に許容しうる塩類で治療できる患者には、前記のような異常な細胞増殖を伴う患者も含まれる。

【0029】本発明はまた、次式の化合物に関する：

【化6】



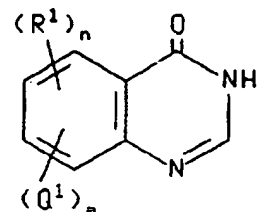
式中、Ar、Q<sup>1</sup>、m、R<sup>1</sup>およびnは前記に定めたものであり、ただしQ<sup>1</sup>中のAr基はフェニルではあり得ない。これらの化合物は式Iの化合物の合成に際して中間体として有用である。

【0030】式Iの化合物は以下の記載に従って製造できる。以下の反応経路および説明において、Z、A、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Ar、X、Y、R<sup>1</sup>~R<sup>7</sup>、m、n、o、pおよびqならびに式Iは前記に定めたものである。

【0031】

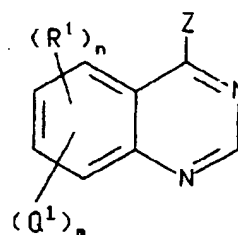
【化7】

### 反応経路1



II

1. 活性化
2. ZH



IA

(X が不在)

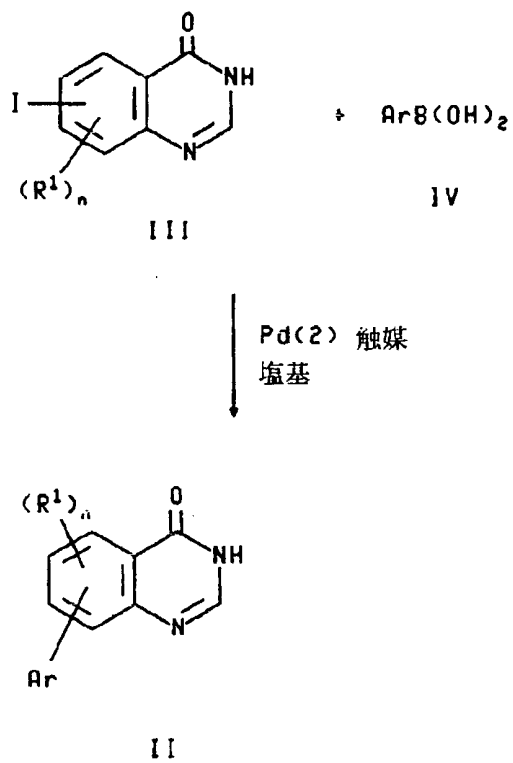
【化8】

(12)

特開平10-152477

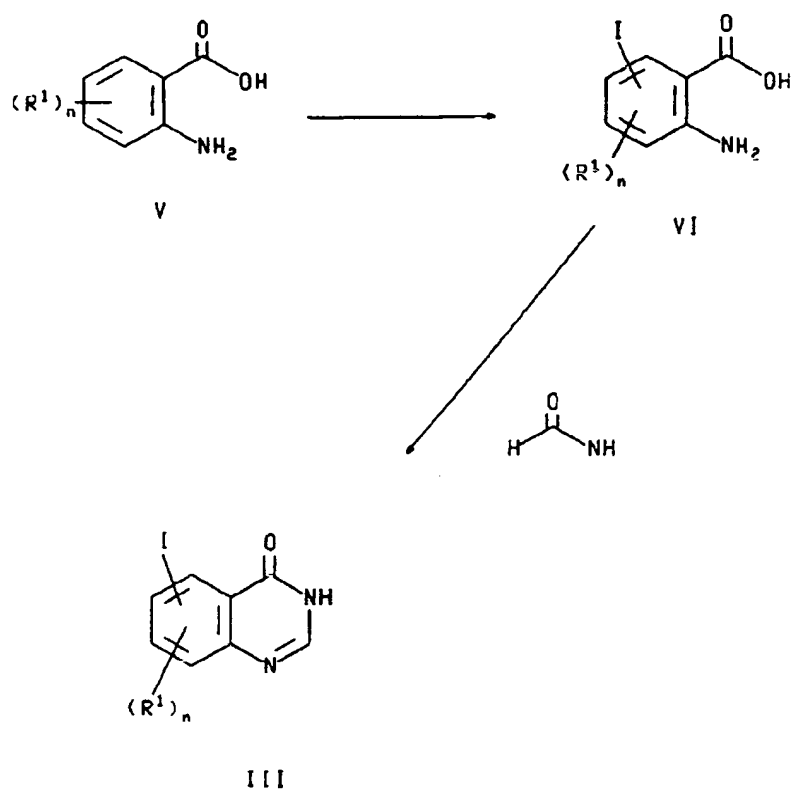
反応経路 2

【化9】



(13)

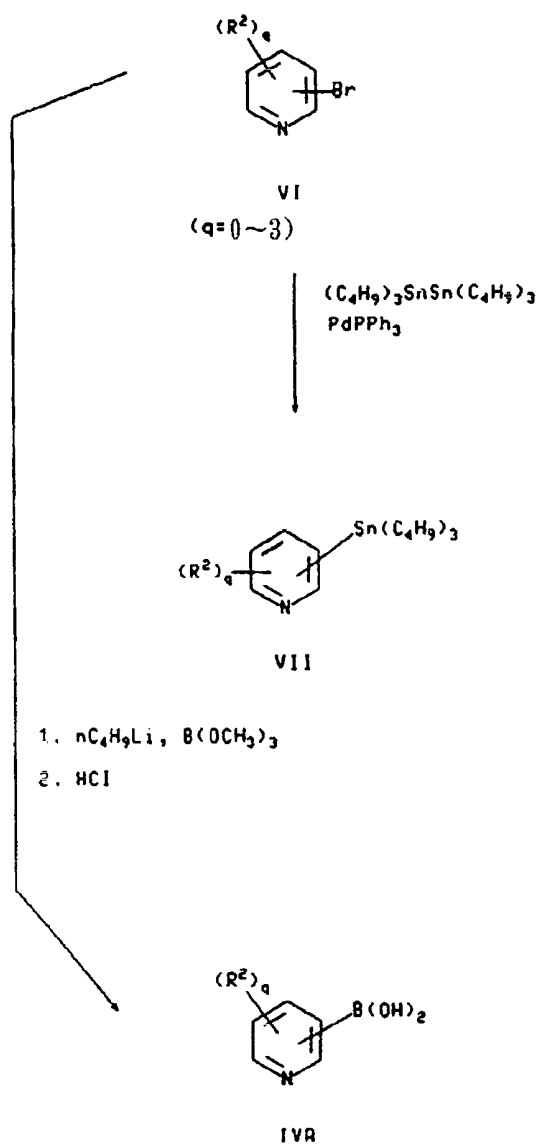
特開平10-152477

反応経路3

【化10】

(14)

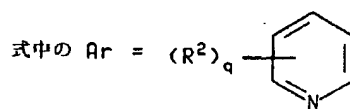
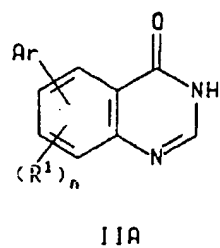
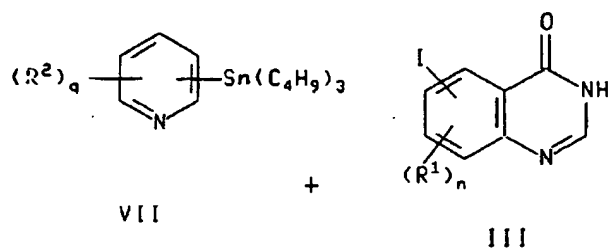
特開平10-152477

反応経路 4

【化11】

(15)

特開平10-152477

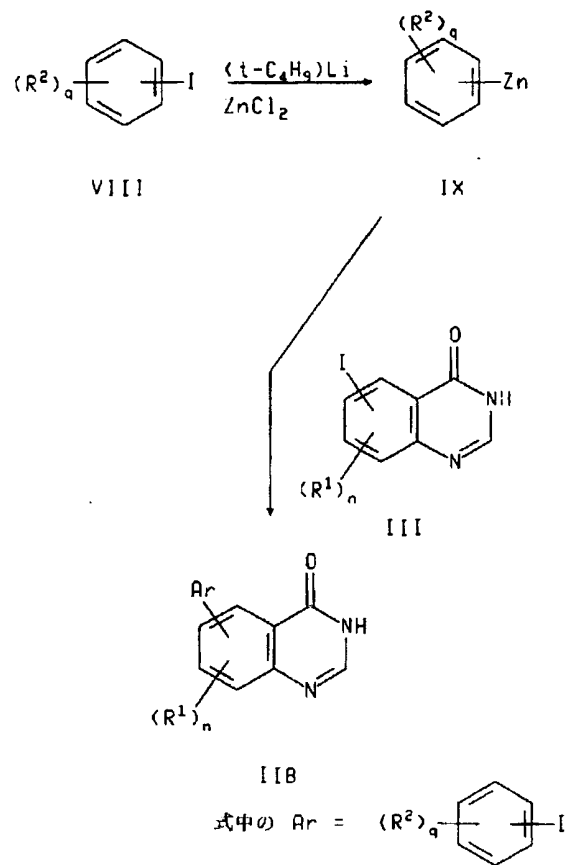
反応経路 5

【化12】

(16)

特開平10-152477

## 反応経路 6



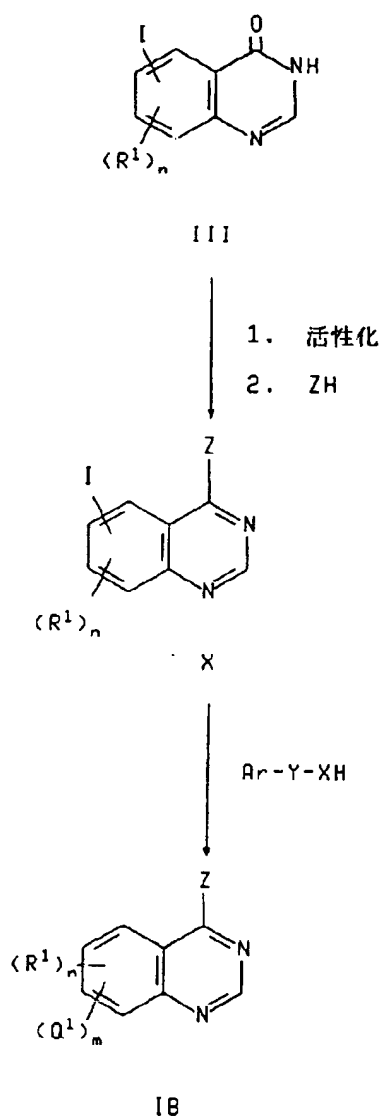
【化13】



(17)

特開平10-152477

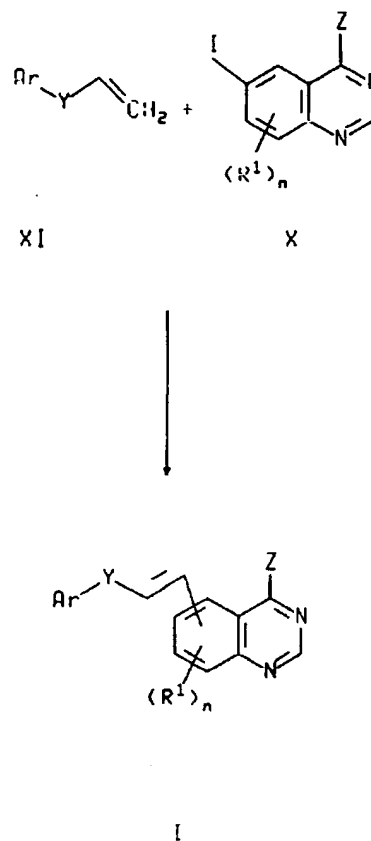
## 反応経路 7



(X はC<sub>2</sub>アルケンまたはC<sub>2</sub>アルキン)

【化14】

## 反応経路 8

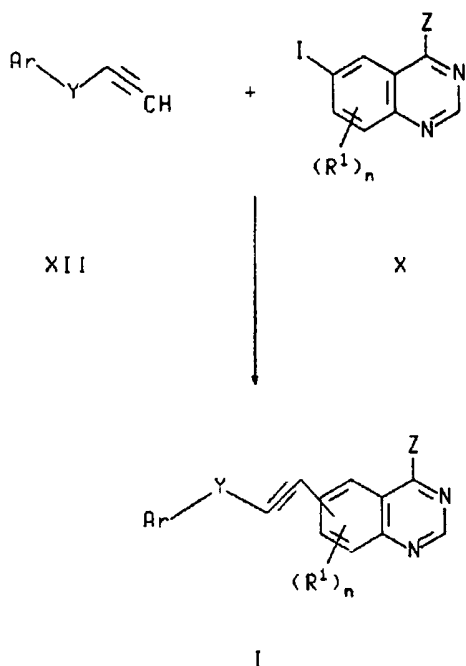


【化15】

(18)

特開平10-152477

## 反応経路 9



反応経路1はXが存在しない式Iの化合物の合成を示す。これらの化合物を反応経路1および本明細書全体において「式IAの化合物」と呼ぶ。反応経路1に示すように、それらの化合物は最終生成物においてキナゾリン環の位置“4”、すなわちZが結合している位置にオキソをもつ類似化合物から製造される。たとえば式IAの化合物（それらはすべて、キナゾリノン環に直接に結合したQ<sup>1</sup>のアリールまたはヘテロアリール部分を含む）は、オキソ基を置換基Zに変換する前にキナゾリノン核に1または2個のQ<sup>1</sup>基を付加することにより形成される。

【0032】反応経路1を参照すると、式I Iのキナゾリノン核をまず活性剤と、約60～約120℃の温度、好ましくは還流温度で反応させることによって活性化し、次いで式ZHの試薬を添加する。適切な活性剤の例は以下のものである：塩化メチレン溶剤中のトリフェニルホスフィンポリマー／四塩化炭素；オキシ塩化リン（POCl<sub>3</sub>）（そのまま）；ピリジン、ルチジンその他のアミン塩基の存在下におけるPOCl<sub>3</sub>；五塩化リン（PCl<sub>5</sub>）；塩化オキサリル（COCl<sub>2</sub>）<sub>2</sub>、DMS触媒を使用；または塩化チオニル（SOCl<sub>2</sub>）（そのまま）。Z含有試薬との反応は一般にC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコール系溶剤、好ましくはイソプロパノール中で、密閉した試験管内において約68～約120℃、好ましくは約120℃の温度で行われる。Z含有試薬を添加する前に、一般に活性化工程からの溶剤を回転蒸発器により除去するか、または活性剤がトリフェニルホスフィンポリマー／

四塩化炭素である場合は過剰により除去する。

【0033】式I Iの化合物は反応経路2の記載に従って製造できる。反応経路2を参照すると、式I I Iの化合物をパラジウム（I I）触媒および無機塩基の存在下で式I Vの化合物と反応させる。アリール基またはヘテロアリール基とキナゾリノン核の“6”または“7”との間に結合を形成するこの反応は、一般にトルエン、ベンゼンまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコールなどの溶剤中でほぼ室温からほぼ反応混合物の還流温度までの温度において行われる。この反応は還流温度で行うのが好ましい。使用できる触媒の例は、パラジウムジフェニルホスフィンタンジクロリド、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、酢酸パラジウム、およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンである。使用できる無機塩基の例は水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたはカリウム、および水酸化ナトリウムまたはカリウムである。以上の操作はキナゾリノン核に第2のAr基を付加するためにも採用できる（すなわち置換基Arが位置“6”および“7”の両方に結合した式I Iの化合物を製造するために）。

【0034】式I I Iの化合物は、反応経路3の記載に従って以下により得られる：式Vの化合物を塩化ヨウ素（IC1）と、濃塩酸水溶液およびエタノール中で約-40℃から約20℃の温度において反応させて、対応する式V Iの化合物を形成する。得られた式V Iの化合物を、次いでホルムアミド溶剤中において約120～約180℃の温度でHC（=O）NH<sub>2</sub>と反応させることにより、目的とする式I I Iの出発物質に変換できる。

【0035】反応経路4および5はそれぞれ、Arがピリジルである式I VおよびI Iの化合物の製造方法を示す。同様な方法を用いて、Arが他のヘテロアリール基を表す対応する式I IおよびI Vの化合物を製造できる。反応経路4を参照すると、式V Iにおいてqが0、1、2または3である化合物をヘキサブチルジスズ（（C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>）<sub>3</sub>SnSn（C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>）<sub>3</sub>）と、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下に極性非プロトン溶剤、たとえばテトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジメチルホルムアミド（DMF）またはエーテル、好ましくはTHF、またはトルエン中において、約20℃から反応混合物の還流温度までの温度、好ましくはほぼ還流温度で反応させる。次いでこうして形成された式V I Iの化合物をまずn-ブチルリチウムおよびホウ酸トリメチル（B（OCH<sub>3</sub>）<sub>3</sub>）またはホウ酸トリイソプロピル（B（OCH（CH<sub>3</sub>）<sub>2</sub>）<sub>3</sub>）と反応させ、次いで塩酸と反応させる。この反応は反応経路4に示すように式V Iの化合物を対応する式I V Aの化合物に直接に変換するために採用できるが、一般に極性非プロトン溶剤、たとえばTHF、ジオキサン、エーテル、DMFまたはグライム（glyme）、好ましくはTHFまたはエーテル中において、約-100℃から約-4

(19)

特開平10-152477

0℃、好ましくは約-78℃の温度で行われる。

【0036】反応経路5を参照すると、式VIIにおいてqが0、1、2または3である化合物を式IIIの化合物と反応させて、式IIAにおいて置換または非置換ピリジル基がキナゾリノン核に直接に結合した目的化合物を製造する。一般にこの反応は、パラジウム(0)触媒、たとえばパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下に、極性非プロトン溶剤、たとえばTHF、ジオキサン、エーテル、グライムまたはDMF、好ましくはTHF中において、約20℃から反応混合物の還流温度までの温度、好ましくはほぼ還流温度で行われる。以上の操作は第2のAr基をベンゾ環の位置“6”または“7”に付加するためにも採用できる。

【0037】反応経路6には、フェニルまたはナフチル基をキナゾリノン核のベンゾ部分に結合させるために好ましい方法を示す。この方法によれば、この式IXの亜鉛置換Ar基は、式VIIのトリブチルスズ置換Ar基とは異なり、式IIIの化合物のヨウ素置換基と結合する。式IXの亜鉛誘導体は対応する式VIIの化合物をトリブチルリチウムおよび二塩化亜鉛と、約-100℃から約-40℃、好ましくは約-78℃の温度で反応させることにより形成される。この反応に好ましい溶剤はTHFおよびエーテルであるが、他の極性非プロトン溶剤、たとえばDMFまたはジオキサンも使用できる。以上の操作は第2のAr基をベンゾ環の位置“6”または“7”に付加するためにも採用できる。

【0038】式IにおいてXがC<sub>2</sub>アルケンまたはC<sub>2</sub>アルキンである化合物は、反応経路7に示したように製造できる。反応経路7および本明細書全体において式IBの化合物と呼ぶこれらの化合物は、各Ar置換基とキナゾリノン環のベンゾ部分の間にアルケニル、アルキニルまたはアルキニル-Y連結基を含む。この方法によれば、Z置換基はAr置換基(1個またはそれ以上)を付加する前に付加される。この反応経路に示した最初の反応、すなわち式IIIの化合物から式Xの化合物への変換は、式IIの化合物から式IAの化合物の形成に関して反応経路1に示して前記に述べたものと同じ操作法で達成される。Z置換基をキナゾリノン環の位置“4”に付加したのち、式Xの化合物をAr-Y-XHの化合物(XはC<sub>2</sub>アルケンまたはC<sub>2</sub>アルキンである)と反応させて、式IBの目的化合物を形成する。この操作法のこれら2変法の例をそれぞれ反応経路8と9に示す。

【0039】Xが-CH=CH-または-C≡C-である式Ar-Y-XHの出発物質は市販されているか、または当業者に周知の文献方法で製造できるか、または式ArBrの化合物を式XSnBu<sub>3</sub>の化合物(Buはブチルである)と、トルエンまたはベンゼン溶剤中でパラジウムジフェニルホスフィンブタンジクロリドの存在下に還流することにより製造できる。

【0040】式ZHの出発物質は市販されているか、ま

たは当業者に周知の文献方法で、もしくは米国を指定国とし、1995年6月7日に出願された国際特許出願公開PCT/IB95/07881号に記載された方法で製造できる。この特許出願全体が本明細書に参考として含まれる。

【0041】その合成法が上記に詳述されていない出発物質は市販されているか、または当業者に周知の文献方法で製造できる。

【0042】以上の実験の節に詳述されていない式Iの化合物の製造は前記の反応を組み合わせで行うことができ、これは当業者に周知であろう。

【0043】前記の反応経路1~9に記載し、または表示したそれぞれの反応において、圧力は別途指示しない限り厳密ではない。約0.5~約5気圧の圧力が一般に許容され、周囲圧力、すなわち約1気圧が簡便さの点で好ましい。

【0044】塩基性である式Iの化合物は種々の無機酸および有機酸と多様な塩類を形成しうる。それらの塩類は動物投与用として薬理的に許容しうるものでなければならぬが、実際には式Iの化合物をまず薬理的に許容し得ない塩として反応混合物から単離し、次いでこれをアルカリ性試薬で処理することにより再び遊離塩基に簡単に変換したのち、この遊離塩基を薬理的に許容しうる酸付加塩に変換することが望ましい場合が多い。本発明の塩基性化合物の酸付加塩は、塩基性化合物を実質的に当量の選択された鉱酸または有機酸で、水性溶剤中、またはメタノールもしくはエタノールなどの好適な有機溶剤中で処理することにより、容易に調製される。溶剤を慎重に蒸発させると、目的とする固体塩が容易に得られる。目的とする酸塩は有機溶剤中の遊離塩基の溶液から、この溶液に適切な鉱酸または有機酸を添加することにより沈殿させることもできる。

【0045】酸性である式Iの化合物は薬理的に許容しうるカチオンと塩基塩を形成しうる。それらの塩類の例には、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にナトリウム塩またはカリウム塩が含まれる。これらの塩類はすべて常法により調製される。薬理的に許容しうる本発明の塩基塩を調製するための試薬として用いる塩基は、式Iの酸性化合物と無毒性の塩基塩を形成しうるものである。それらの無毒性塩基塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどの薬理的に許容しうるカチオンから誘導されるものが含まれる。これらの塩類は、対応する酸性化合物を、目的とする薬理的に許容しうるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで得られた溶液を好ましくは減圧下で蒸発乾固することにより、容易に調製できる。あるいはそれらは、比較的低級のアルカノール中における酸性化合物の溶液と目的とするアルカリ金属アルコキシドを混合し、次いで得られた溶液を上記と同じ方法で蒸発乾固することによっても調製できる。いずれの場合も、確実に

(20)

特開平10-152477

反応を完結させかつ最大収率の最終目的生成物を得るために、化学量論的量の試薬を用いるのが好ましい。

【0046】本発明の有効化合物はerbB族のオンコジーン性およびプロトオンコジーン性タンパク質チロシンキナーゼ、たとえば上皮増殖因子受容体(EGFR)、erbB2、HER3またはHER4の有効な阻害薬であり、したがってそれらはすべて哺乳動物、特にヒトにおいて増殖阻害薬(たとえば制癌薬)として用いるのに適している。特に、本発明の化合物はヒトの多様な過剰増殖性障害、たとえば肝臓、腎臓、膀胱、胸部、胃、卵巣、結腸直腸、前立腺、脾臓、肺、外陰部、甲状腺の悪性および良性の腫瘍、肝癌、肉腫、グリア芽細胞腫、頭頸部癌、ならびに他の過形成状態、たとえば皮膚の良性過形成(たとえば乾癬)および前立腺の良性過形成(BPH)の予防および治療に有用である。さらに、本発明の化合物は広範な白血球およびリンパ球悪性疾患に対して活性をもつと期待される。

【0047】本発明の有効化合物は、種々のタンパク質チロシンキナーゼに関連する異常な発現、リガンド/受容体相互作用、または活性化もしくはシグナル発生事象が関係する他の障害の治療にも有用であろう。そのような障害には、erbBチロシンキナーゼの異常な機能、発現、活性化またはシグナル発生が関係するニューロン性、グリア性、神経膠星状細胞性、視床下部性、ならびに他の腺性、マクロファージ性、上皮性、支質性および胞腔性のものが含まれるであろう。さらに式Iの化合物は、式Iの化合物により阻止される確認および未確認チロシンキナーゼが関係する炎症性、血管原性および免疫学的障害にも療法上有用であろう。

【0048】本発明の有効化合物がインビトロで受容体チロシンキナーゼ(したがってそれに伴う増殖性反応、たとえば癌)を阻害する活性は、以下の方法で測定できる。

【0049】有効化合物のインビトロ活性は、対照と比較して被験化合物が、外因性基質(たとえば $\text{Lys}_3$ -ガストリンまたはpolyGluTyr(4:1)ランダムコポリマー(I. Posner et al., J. Biol. Chem. 267(29), 20638-47(1992))のチロシン上における上皮増殖因子受容体キナーゼによるリン酸化を阻害する程度により測定できる。A431細胞(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション、マリーランド州ロックビル)からG. N. Gill, W. Weber, Method. s in Enzymology, 146, 82-88(1987)の方法に従ってアフィニティー精製した可溶性ヒトEGF受容体(EGFR)(96ng)を採取し、ミクロ遠心管中でEGF( $2\mu\text{g}/\text{ml}$ )とともにリン酸化緩衝液+バナジウム酸塩(PBV: 50mM HEPES, pH7.4; 125mM NaCl; 24mM  $\text{MgCl}_2$ ; 100 $\mu\text{M}$  オルトバナジウム酸ナトリ

ウム)中において(合計容量10 $\mu\text{l}$ )、室温で20~30分間プレインキュベートする。ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した被験化合物をPBV中に希釈し、10 $\mu\text{l}$ をEGFR/EGF配合物と混合し、30℃で10~30分間インキュベートする。20 $\mu\text{l}$ の $^{33}\text{P}$ -ATP/基質配合物(120 $\mu\text{M}$   $\text{Lys}_3$ -ガストリン(アミノ酸の一字表記法での配列、KKKGPWLEEEEEEAYGWLDF); 50mM HEPES, pH7.4; 40 $\mu\text{M}$  ATP; 2 $\mu\text{Ci}$   $\gamma$ -[ $^{33}\text{P}$ ]-ATP)をEGFR/EGF配合物に添加することによりリン酸化反応を開始し、室温で20分間インキュベートする。10 $\mu\text{l}$ の停止溶液(0.5M EDTA, pH8; 2mM ATP)および6 $\mu\text{l}$ の2N HClを添加することにより反応を停止する。これらの試験管を14,000rpm、4℃で10分間遠心分離する。ピペットで各試験管から35 $\mu\text{l}$ の上清を2.5cmの円形ワットマン(Whatman)P81濾紙に乗せ、素材を5%酢酸中で4回洗浄し(1回当たり1リットル)、次いで風乾する。これにより基質は濾紙に結合し、遊離ATPは洗浄に際して除去される。取り込まれた[ $^{33}\text{P}$ ]を液体シンチレーション計数により測定する。基質(たとえば $\text{Lys}_3$ -ガストリン)不在下での取り込みをすべての値からバックグラウンドとして差し引き、被験化合物を含有しない対照に対する阻害率%を計算する。

【0050】一連の被験化合物用量で実施したこのようなアッセイ法により、EGFRキナーゼのインビトロ阻害に関するおおまかな $\text{IC}_{50}$ 値を判定することができる。上記の方法で試験した式Iの化合物は0.0001~30 $\mu\text{M}$ の $\text{IC}_{50}$ 値を示した。

【0051】本発明の有効化合物のインビボでの活性は、対照と比較して被験化合物が腫瘍の増殖を阻止する程度により判定できる。種々の化合物の腫瘍増殖阻止効果は、Corbett, T. H. et al., "化学療法アッセイのためのマウスでの移植可能な結腸癌の発生における腫瘍誘導関係; 発癌物質の構造に関する説明付き", Cancer Res., 35, 2434-2439(1975)、およびCorbett, T. H. et al., "実験療法のためのマウス結腸腫瘍モデル", Cancer Chemother. Rep., (Part 2), 5, 169-186(1975)の方法をわずかに変更したものに従って測定された。0.10mlのRPMI 1640に懸濁した $1 \times 10^6$ 個の対数増殖期の培養腫瘍細胞(ヒトMDA-MB-468胸部癌細胞またはヒトHN5頭頸部癌細胞)を皮下注射することにより、腫瘍を左側腹部に誘導する。腫瘍が触知可能(直径2~3cm)になるのに十分な期間が経過したのち、被験動物(無胸腺マウス)を有効化合物(DMSO中に一般に50~100mg/mLの濃度で溶解したのち、食塩液に1:9に希釈するか、または0.9

(21)

特開平10-152477

%食塩液中の0.1%プルロニック(Pluronic、登録商標)P105に1:9希釈することにより調製)により腹腔内(ip)または経口(po)投与経路で1日2回(すなわち12時間毎)、連続5日間処理する。抗腫瘍効果を判定するために、ベルニエ(Vernier)カリパスで腫瘍の2直径を測定し(mm)、Geran, R. I., et al. “動物腫瘍および他の生物学的系に対して有効な化学物質および天然産物をスクリーニングするためのプロトコール”第3版, Cancer Chemother. Rep., 3, 1-104 (1972)の方法に従って、以下の方程式を用いて腫瘍の大きさ(mg)を計算する:

$$\text{腫瘍重量} = (\text{長さ} \times [\text{幅}]^2) / 2$$

結果を以下の方程式に従って阻害率%として表示する:  

$$\text{阻害率}(\%) = (\text{対照腫瘍重量} - \text{被験腫瘍重量}) / \text{対照腫瘍重量} \times 100\%$$

腫瘍を移植した側の側腹部は種々の化学療法薬について再現性のある用量/応答効果を示し、この測定方法(腫瘍直径)は腫瘍増殖速度を評価するための信頼性のある方法である。本明細書の実施例の表題化合物、すなわち式Iの化合物はすべて、上記方法でアッセイした場合に10 $\mu$ Mで50%より高い阻害値を示した。

【0052】本発明の有効化合物の投与は、これらの化合物を作用部位(たとえば癌細胞)へ送達できるいかなる方法でも行うことができる。これらの方法には、経口経路、十二指腸経路、非経口注射(静脈内、皮下、筋肉内、血管内、または注入)、局所投与などが含まれる。

【0053】本発明の有効化合物の投与量は、処置される対象、障害または状態の程度、投与速度、および処方する医師の判断に依存する。しかし有効量は、1回量または分割量として約0.001~約100mg/kg体重/日、好ましくは約1~約35mg/kg/日である。70kgのヒトについては、これは約0.05~約7g/日、好ましくは約0.2~約2.5g/日であろう。場合により上記範囲の下限より低い量がきわめて適切なこともあり、一方ではさらに多量を用いても有害な副作用が起こらないこともある。ただしそのような多量は1日かけて投与するために、まずいくつかの少用量に分割される。

【0054】薬剤組成物は、たとえば経口投与に適した錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、持続放出配合物、液剤、懸濁剤として、非経口注射に適した無菌の液剤、懸濁剤もしくは乳剤として、局所投与に適した軟膏剤もしくはクリーム剤として、または直腸投与に適した坐剤としての剤形であってもよい。薬剤組成物は正確な用量の1回投与に適した単位量剤形であってもよい。薬剤組成物は一般的な薬剤キャリアーまたは賦形剤、および有効成分としての本発明化合物を含有するであろう。さらに薬剤組成物は他の医薬または薬剤、キャリアー、佐剤などを含有してもよい。

【0055】非経口投与剤形の例には、無菌水溶液、たとえばプロピレングリコール水溶液またはデキストロス水溶液中における有効化合物の液剤または懸濁剤が含まれる。そのような剤形は所望により適切に緩衝化されていてもよい。

【0056】好適な薬剤キャリアーには、不活性な希釈剤または充填剤、水および種々の有機溶剤が含まれる。薬剤組成物は所望により付加成分、たとえば増味増臭剤、結合剤、賦形剤などを含有してもよい。たとえば経口投与のためには、クエン酸など種々の賦形剤を含有する錠剤を、種々の崩壊剤、たとえばデンプン、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩、ならびに結合剤、たとえば蔗糖、ゼラチンおよびアラビアゴムとともに使用できる。さらに、滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクが錠剤成形のために有用であることが多い。同様な種類の固体組成物を充填ゼラチン軟カプセル剤および硬カプセル剤に用いてもよい。そのために好ましい材料には、乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。経口投与のために水性懸濁剤またはエリキシル剤が望ましい場合、それに含有される有効化合物を種々の甘味料または増味増臭剤、着色料または色素、および所望により乳化剤または懸濁化剤、ならびに希釈剤、たとえば水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンまたはその組合わせと組み合わせることができる。

【0057】特定の量の有効化合物を含有する種々の薬剤組成物を調製する方法は既知であるか、または当業者により自明であろう。たとえばRemington's Pharmaceutical Sciences、第15版(1975)、メルク・パブリッシング・カンパニー、ペンシルベニア州イースターを参照。

【0058】

【実施例】

実施例1

(1H-インドール-5-イル)-(6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-アミン

6-ヨード-3H-キナゾリン-4-オン(50g, 18.3mmol)を、数滴のDMFを含有する塩化メチレン(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)60mL中で撹拌した。このスラリーに塩化オキサリル(6.99g, 4.83mL, 55.1mmol)を0℃で添加した。反応物を48時間還流し、次いで真空中で濃縮した。ピリジン(2.9g, 2.97mL, 36.7mmol)およびトープルアルコール(10mL)を添加して4-クロロ-6-ヨード-キナゾリンを溶解した。5-アミノインドール(2.9g, 22.0mmol)を添加し、反応物を60℃に一夜加熱した。反応混合物をクロロホルム(CHCl<sub>3</sub>)で希釈し、ブライン、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮して黒色の油を得た。この粗生成物をシリカゲル上で

(22)

特開平10-152477

クロマトグラフィー処理して(メタノール2部/塩化メチレン1部(2MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>))、2.99gの白色結晶質生成物を得た。

【0059】融点261℃; LC-MS: 387 (M<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.12分。

【0060】実施例2

(1H-インドール-5-イル)-(6-フェニルエチニル-キナゾリン-4-イル)-アミン

(1H-インドール-5-イル)-(6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-アミン(200mg, 0.5mmol)、1-エチルベンゼン(158mg, 1.5mmol)、およびジエチルアミン(189mg, 2.5mmol)を4mLのDMF中で混和した。ヨウ化銅(16mg, 0.09mmol)およびビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム(18mg, 0.025mmol)を反応物に添加した。反応物を窒素下に密閉し、アルミニウム箔で包んで60℃に2時間加熱した。反応物を室温にまで放冷し、クロロホルムで希釈した。混合物を1N EDTA溶液、飽和炭酸水素ナトリウム(NaHCO<sub>3</sub>)水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮して褐色の油を得た。この粗生成物をシリカゲル上で2%メタノール/クロロホルムによりクロマトグラフィー処理して、186mg(定量的収率)の純粋な生成物をその遊離塩基として得た。

【0061】黄色の残渣をCHCl<sub>3</sub>/MeOHに懸濁し、2当量の1N HCl/エーテルを添加した。表題化合物をエーテルで沈殿させて、155mg(69%)を得た。

【0062】融点278~287℃(分解); LC-MS: 361 (M<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 5.05分。

【0063】実施例3

6-ヨード-7-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン

2-エチルカルボキシ-5-メトキシアニリン(アントラニル)(10g, 43mmol)を50mLの水、30mLのエタノールおよび4.3mLの濃塩酸(HCl)に溶解した。この溶液を20℃に冷却した。一塩化ヨウ素の溶液(7.0g, 43.1mmol, 濃HCl 7.55mLおよび水27mL中)を5℃で速やかにアニリン溶液に添加した。反応液を一夜撹拌した。反応液を濾過すると29.5g(96%)の生成物が得られ、これをそのまま次の工程に用いた。

【0064】ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(59.1g, 496mmol)を生成物に添加し、この溶液を80℃に14時間加熱した。反応液を真空中で濃縮し、メタノール(100mL)に溶解し、0℃に冷却した。この溶液にアンモニアを45分間吹き込んだ。反応液を室温で一夜撹拌した。6-ヨード-7-メトキ

シ-キナゾリンが反応物から純粋な生成物(20.9g, 84%)として濾過された。

【0065】実施例4

(1H-インドール-5-イル)-(6-ヨード-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-アミン

丸底フラスコ内で6-ヨード-7-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン(500mg, 1.65mmol)、トリフェニルホスフィンポリマー(2.75g, 3mmol/g)および四塩化炭素(2.53g, 16.5mmol)を3mLのジクロロエタン中で混和し、5時間、加熱還流した。5-アミノインドール(686mg, 1.65mmol)を混合物に添加し、50℃に一夜加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して(20% MeOH/1%水酸化アンモニウム(NH<sub>4</sub>OH)/CHCl<sub>3</sub>)、186mg(28%)の生成物を淡黄色固体として得た。

【0066】融点260~267℃; PB-MS: 417 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.28分。

【0067】実施例5

(6-エチニル-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-(1H-インドール-5-イル)-アミン

実施例2の方法に従って、2mLのDMF中の(1H-インドール-5-イル)-(6-ヨード-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-アミン(90mg, 0.198mmol)、トリメチルシリルアセチレン(59mg, 0.596mmol)およびジエチルアミン(72mg, 0.99mmol)を用いて、トリメチルシリル保護された表題化合物を合成した。トリメチルシリル基を固体フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム・水和物(155mg)の添加により除去した。混合物を1時間撹拌し、酢酸エチルで希釈した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して黄色の油を得た。この粗生成物をシリカゲル上で5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いてクロマトグラフィー処理し、44mgの生成物を遊離塩基として得た。実施例1の方法に従ってHCl塩を調製して、34mg(49%)の表題化合物を得た。

【0068】融点176℃; LC-MS: 350 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.48分。

【0069】実施例6

(1H-インドール-5-イル)-[7-メトキシ-6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

密閉した試験管内で窒素下に、(1H-インドール-5-イル)-(6-ヨード-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-アミン(80mg, 0.176mmol)、4-ビニルピリジン(22mg, 0.211mmol)、酢酸パラジウム(4mg, 0.001mmol)およびトリエチルアミン(74mg, 103μL,

(23)

特開平10-152477

0.74mmol)を1.5mLのアセトニトリル中で混和した。反応物を100℃に48時間加熱した。粗生成物を反応混合物から濾過し、シリカゲル上で10%MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いてクロマトグラフィー処理し、60mgの生成物を遊離塩基として得た。表題化合物を実施例2の方法に従ってそのHCl塩56mg(68%)に変換した。

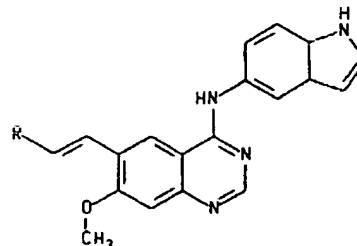
【0070】融点264~273℃(分解); TS-MS: 394 (M<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.98分。

【0071】実施例7~18の化合物を、実施例6の方法に従って(1H-インドール-5-イル)-(6-ヨード-7-メトキシキナゾリン-4-イル)-アミン

および適切なビニル出発物質から製造した。

【0072】

【化16】



【表1】

実施例 #	R	収率	HPLC RT	LCMS M <sup>+</sup>
7	フェニル	100	5.893	393.2
8	4-メトキシフェニル	100	5.893	423.2
9	3,4-ジメトキシフェニル	100	5.228	453.3
10	4-フェニル-メタノール	69	4.055	423.2
	4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル	55	7.020	529.3
11	4-アミノフェニル	88	3.79	408.2
12	2-ピリジン-2-イル	34	5.25	394.2
13	7-メトキシ-6-(2-ピリジン-2-イル)	10	5.957	394.2
14	5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル	45	5.952	503.4
15	2-ニトロフェニル アセトアミド	15	4.923	495.3
16	2,6-メチル-1-オキシ-ピリジン-3-イル	50	2.907	424.3
17	1-(1-アミノ-エチル)-フェニル	35	3.235	436.2
18	3,5-ジメトキシフェニル	89	5.910	453.3

#### 実施例19

(1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

実施例6の方法に従って、(1H-インドール-5-イル)-(6-ヨード-7-メトキシキナゾリン-4-イル)-アミン(200mg, 0.52mmol)および2-ビニルピリジン(65mg, 67μL, 0.62mmol)を用

いて、表題化合物を製造した。

【0073】融点300℃(分解); PM-MS: 364 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.83分。

【0074】実施例20

6-(2-ピリジン-4-イル-ビニル)-キナゾリン-4-オン

密閉した試験管内で窒素下に、6-ヨードキナゾロン

(24)

特開平10-152477

(1.36 g, 5.0 mmol)、4-ビニルピリジン (631 mg, 6.0 mmol)、酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol) およびチエニルアミン (1.11 mg, 1.53 mL, 11 mmol) を7 mLのアセトニトリル中で混和し、100℃に18時間加熱した。反応混合物を室温にまで冷却し、生成物を濾過により分離した。生成物をアセトニトリルで洗浄し、真空オーブン内で乾燥させて、536 mg (43%) の白色固体を得た。

【0075】融点307~309℃; TS-MS: 250 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 2.41分。

#### 【0076】実施例21

(3-エチニルフェニル)-[6-(2-ピリジン-2-イルビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン  
実施例20の表題化合物 (250 mg, 1.0 mmol)、トリフェニルホスフィンポリマー (1.66 g, 3 mmol/g樹脂) および四塩化炭素 (1.53 g, 10.0 mmol) を3 mLのジクロロエタン中で混和し、60℃に一夜加熱した。3-エチニルアニリン (152 mg, 1.3 mmol) を添加し、60℃で3時間、反応を続けた。反応混合物を室温にまで冷却し、樹脂を濾去し、溶液を真空中で濃縮した。黄色固体が得られ、これをMeOHおよび高温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄し、乾燥させて、290 mg (68%) の生成物をその遊離塩基として得た。140 mgの遊離塩基を実施例2の方法に従って表題化合物 (166 mg, 39%) に変換した。

【0077】融点272℃ (分解); PB-MS: 394 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.86分。

#### 【0078】実施例22

(1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピリジン-4-イルビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

実施例20の表題化合物 (250 mg, 1.0 mmol) を実施例21と同様な方法で活性化し、5-アミノインドール (171 mg, 1.3 mmol) と混和した。反応混合物を60℃に一夜加熱し、次いで室温に冷却した。樹脂を濾去し、溶液を真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲル上で10%アセトン/酢酸エチルによりクロマトグラフィー処理して、270 mg (74%) の生成物を得た。

【0079】融点290℃ (分解); TM-MS: 364 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.71分。

#### 【0080】実施例23

(3-オキサゾール-5-イルフェニル)-[6-(2-ピリジン-4-イルビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

実施例20の表題化合物 (200 mg, 0.8 mmol) を実施例21と同様な方法で活性化し、3-オキサゾール-アニリン (128 mg, 0.8 mmol) と混和し、60℃に48時間加熱した。反応物を室温に冷却し、樹脂を濾去し、溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲル上で5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いてクロマトグラフィー処理し、次いでRP18-HPLC上で酢酸アンモニウム (pH4.5)/アセトニトリルを用いてクロマトグラフィー処理して、黄色残渣を得た。この残渣を実施例2の方法に従って表題化合物 (34 mg, 7%) に変換した。

【0081】融点285℃ (分解); PB-MS: 392 (M<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.07分。

#### 【0082】実施例24

(1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピリジン-2-イルビニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

密閉した試験管内で窒素下に、(1H-インドール-5-イル)-[6-(2-ピリジン-4-イル)-アミン (80 mg, 0.176 mmol)、4-ビニルピリジン (22 mg, 0.211 mmol)、酢酸パラジウム (4 mg, 0.001 mmol) およびトリエチルアミン (74 mg, 103 μL, 0.74 mmol) を1.5 mLのアセトニトリル中で混和した。反応物を100℃に48時間加熱した。反応混合物から粗生成物を濾過し、シリカゲル上で10%MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いてクロマトグラフィー処理して、60 mgの生成物を遊離塩基として得た。表題化合物を実施例2の記載に従ってそのHCl塩56 mg (68%) に変換した。

【0083】融点264~273℃; TS-MS: 394 (M<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.98分。

#### 【0084】実施例25

7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-3H-キナゾリン-4-オン

フレーム乾燥した三つ口丸底フラスコ内で、2-ブロモピリジン (3.14 g, 19.9 mmol) を40 mLのテトラヒドロフランに添加し、この溶液を-78℃に冷却した。n-ブチルリチウム (12.4 mL, 19.9 mmol, 1.6 M) を滴加し、反応物を20分間撹拌した。塩化亜鉛 (39.7 mL, 0.5 M, 19.9 mmol) を-78℃で添加し、混合物を5分間撹拌し続け、次いで室温にまで昇温させると、ピリジル亜鉛中間体の淡緑色溶液が得られた。

【0085】等モル量のパラジウムジフェニルホスフィンビスクロリド (282 mg, 0.66 mmol) およびジフェニルホスフィンブタン (254 mg, 0.66 mmol) を40 mLのTHF中で20分間混合する



(25)

特開平10-152477

ことにより、パラジウムジフェニルホスフィニルブタンビスクロリドをその場で製造した。6-ヨード-7-メトキシキノリン (2.0 g, 6.6 mmol) を添加したのちピリジリ亜鉛溶液を添加し、反応混合物を24時間還流した。反応物を真空中で濃縮し、シリカゲル上で10%エタノール/CHCl<sub>3</sub>を用いてクロマトグラフィー処理して、1.83 g (定量的) の表題化合物を得た。

【0086】融点302℃ (分解) ; TS-MS : 254 (MH<sup>+</sup>) ; RP18-HPLC保持時間 : 2.42分。

#### 【0087】実施例26

(1H-インドール-5-イル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イル) - アミン

実施例25の表題化合物 (300 mg, 1.2 mmol) 、トリフェニルホスフィンポリマー (1.97 g, 3 mmol / g 樹脂) および四塩化炭素 (1.8 g, 1.14 ml, 11.8 mmol) を10 mLのジクロロエタン中で混和し、85℃に48時間加熱した。樹脂を濾去し、溶液を5-アミノインドール (156 mg, 1.18 mmol) に添加した。この溶液を16時間還流し、室温に冷却し、真空中で濃縮して黄色残渣を得た。この粗生成物をシリカゲル上で酢酸エチルを用いてクロマトグラフィー処理して25 mg (5%) の表題化合物を得た。

【0088】融点194℃ (分解) ; APC-MS : 368 (MH<sup>+</sup>) ; RP18-HPLC保持時間 : 3.66分。

#### 【0089】実施例27

(3-ブロモフェニル) - (7-メトキシ-6-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イル) - アミン

実施例25の表題化合物 (300 mg, 1.2 mmol) 、トリフェニルホスフィンポリマー (1.97 g, 3 mmol / g 樹脂) および四塩化炭素 (1.8 g, 1.14 ml, 11.8 mmol) を10 mLのジクロロエタン中で混和し、85℃に48時間加熱した。樹脂を濾去し、溶液を3-ブロモアニリン (156 mg, 1.18 mmol) に添加した。この溶液を16時間還流し、室温に冷却し、真空中で濃縮して黄色残渣を得た。この粗生成物をシリカゲル上で酢酸エチルを用いて

クロマトグラフィー処理して25 mg (5%) の表題化合物を得た。

【0090】融点231℃ (分解) ; PB-MS : 407 (MH<sup>+</sup>) ; RP18-HPLC保持時間 : 4.55分。

#### 【0091】実施例28

(1H-インドール-5-イル) - [6-(2-ピリジン-2-イル-ビニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン

密閉した試験管内で窒素下に、(1H-インドール-5-イル) - (6-ヨード-キノリン-4-イル) - アミン (200 mg, 0.517 mmol) 、4-ビニルピリジン (65 mg, 0.621 mmol) 、酢酸パラジウム (12 mg, 0.005 mmol) 、トリフェニルホスフィン (27 mg, 0.01 mmol) 、塩化テトラブチルアンモニウム (152 mg, 0.517 mmol) およびトリエチルアミン (115 mg, 158 μL, 1.31 mmol) を1.5 mLのアセトニトリル中で混和した。反応物を100℃に48時間加熱した。反応混合物から粗生成物を濾過し、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して (10% MeOH / CHCl<sub>3</sub>) 、60 mgの生成物を遊離塩基として得た。表題化合物を実施例2の記載に従ってそのHCl塩117 mg (63%) に変換した。

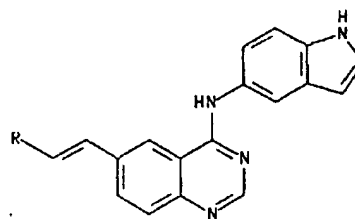
【0092】融点300℃ ; TS-MS : 364

(M<sup>+</sup>) ; RP18-HPLC保持時間 : 3.83分。

【0093】実施例29~31の化合物を、実施例28の方法に従って (1H-インドール-5-イル) - (6-ヨード-キノリン-4-イル) - アミンおよび適切なビニル出発物質から製造した。

【0094】

【化17】



【表2】

実施例 #	R	収率	HPLC t <sub>R</sub>	LC/MS M <sup>+</sup>
29	1-フェニル-メタノール	73	4.053	393.2
30	2-ピラジニル	30	5.893	364.2
31	2,6-メチル-1-オキシ -ピリジン-3-イル	70	2.923	394.2

実施例32

(1H-インドール-5-イル) - (6-ピリジン-2-

(26)

特開平10-152477

ーイルーキナゾリン-4-イル)ーアミン、

実施例25の表題化合物(300mg, 1.2mmol)、トリフェニルホスフィンポリマー(1.97g, 3mmol/g樹脂)および四塩化炭素(1.8g, 1.14ml, 11.8mmol)を10mLのジクロロエタン中で混和し、85℃に48時間加熱した。樹脂を濾去し、溶液を5-アミノインドール(156mg, 1.18mmol)に添加した。この溶液を16時間還流し、室温に冷却し、真空中で濃縮して黄色残渣を得た。この粗生成物をシリカゲル上で酢酸エチルを用いてクロマトグラフィー処理して25mg(5%)の表題化合物を得た。

【0095】融点272~279℃(分解); APC-MS: 338 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.46分。

【0096】実施例33

4-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)ーキナゾリン-6-イル]ー安息香酸エチルエステル  
実施例25の方法に従って、フレイム乾燥した丸底フラスコ内で窒素下に触媒パラジウムジフェニルホスフィンビスクロリドを調製した。(1H-インドール-5-イル)ー(6-ヨードーキナゾリン-4-イル)ーアミン(200mg, 0.517mmol)および4-亜鉛ーヨードー安息香酸エチルエステル(1.6ml, 0.6M, 1.1mmol)を添加し、反応混合物を24時間還流した。飽和塩化アンモニウム(NH<sub>4</sub>Cl)水溶液で反応を停止し、酢酸エチルおよびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機抽出液を合わせてMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して黄色の油を得た。粗製混合物を、シリカゲル上でCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>までの濃度勾配によりクロマトグラフィー処理して78mg(40%)の遊離塩基を得た。表題化合物を実施例2の記載に従って調製した。

【0097】融点265~270℃; TS-MS: 409 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 5.21分。

【0098】実施例34

2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)ー安息香酸エチルエステル  
6-ヨード-3H-キナゾリン-4-オン(500mg, 1.83mmol)を1mLのDMFに懸濁し、10mLの無水THFに添加した。パラジウムトリフェニルホスフィン(105mg, 0.09mmol)、4-亜鉛ーヨードー安息香酸エチル(5.22ml, 0.7M, 3.66mmol)を添加し、混合物を24時間還流した。NH<sub>4</sub>Clで反応を停止し、CHCl<sub>3</sub>で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して黄色の油を得た。粗製残渣をシリカゲル上で酢酸エチルによりクロマトグラフィー処理して367mg(68%)の表題化合物を得た。

【0099】融点151~158℃; TS-MS: 295 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.57分。

【0100】実施例35

2-[4-(3-エチルフェニルアミノ)ーキナゾリン-6-イル]ー安息香酸エチルエステル  
2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)ー安息香酸エチルエステル(135mg, 0.46mmol)を実施例4と同様な方法で活性化し、3-エチルアニリン(54mg, 0.46mmol)を入れたフラスコ内へ濾過した。黄色混合物を室温で24時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、シリカゲル上で50%酢酸エチル/ヘキサンを用いてクロマトグラフィー処理した。64mg(35%)の遊離塩基が得られ、実施例2の場合と同様な方法で表題化合物を得た。

【0101】融点174~177℃; TS-MS: 394 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 5.66分。

【0102】実施例36

2-[4-(1H-インドール-5-イルアミノ)ーキナゾリン-6-イル]ー安息香酸エチルエステル  
2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)ー安息香酸エチルエステル(175mg, 0.59mmol)を実施例4と同様な方法で活性化し、5-アミノインドール(19mg, 0.59mmol)を入れたフラスコ内へ濾過した。黄色混合物を室温で24時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、シリカゲル上で50%酢酸エチル/ヘキサンを用いてクロマトグラフィー処理した。50mg(18%)の遊離塩基が得られ、実施例2の場合と同様な方法で表題化合物を調製した。

【0103】融点212~216℃; AP<sup>+</sup>-MS: 409 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.69分。

【0104】実施例37

6-ピリジン-3-イル-3H-キナゾリン-4-オン  
6-ヨード-3H-キナゾリン-4-オン(4.0g, 14.7mmol)、3-ジエチルボレートピリジン(1.72g, 11.75mmol)、水酸化カリウム(2.63g, 46.95mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(2.16g, 5.87mmol)およびテトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(680mg, 0.586mmol)を70mLの無水THF中で混和し、24時間還流した。反応物を1.83mLの酢酸で中和し、生成物を濾紙して黒色沈殿として得た。沈殿を水およびTHFで洗浄し、次いでシリカゲル上で1%ピリジン/5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いてクロマトグラフィー処理した。1.29g(39%)の淡黄色固体生成物を得た。

(27)

特開平10-152477

【0105】融点240~246℃; TS-MS: 224 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 2.33分。

【0106】実施例38

(3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-(6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン  
実施例4と同様な方法で、6-ピリジン-3-イル-3H-キナゾリン-4-オン(200mg, 0.9mmol)および3-オキサゾイルアニリン(143mg, 0.9mmol)を用いて、表題化合物(81mg, 27%)を得た。

【0107】融点309~320℃(分解); TS-MS: 366 (MH<sup>+</sup>)。

【0108】実施例39

(3-エチニル-フェニル)-(6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン  
実施例4と同様な方法で、6-ピリジン-3-イル-3H-キナゾリン-4-オン(200mg, 0.9mmol)および3-エチニルアニリン(104mg, 0.9mmol)を用いて、表題化合物(81mg, 27%)を得た。

【0109】融点276~282℃; PB-MS: 323 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.22分。

【0110】実施例40

(1H-インドール-5-イル)-(6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン  
実施例4と同様な方法で、6-ピリジン-3-イル-3H-キナゾリン-4-オン(200mg, 0.9mmol)および5-アミノインドール(118mg, 0.9mmol)を用いて、表題化合物(78mg, 23%)を得た。

【0111】融点259~265℃; PB-MS: 388 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.32分。

【0112】実施例41

7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-3H-キナゾリン-4-オン  
実施例37の方法で、6-ヨード-7-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン(1.5g, 4.96mmol)から表題化合物を製造した。278mg(22%)の淡黄色固体が得られた。

【0113】融点233℃; MS: 254 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 2.5分。

【0114】実施例42

(3-エチニル-フェニル)-(7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン  
実施例4の方法に従って、7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-3H-キナゾリン-4-オン(130mg, 0.513mmol)および3-エチニルアニリン

(68mg, 0.513mmol)を用いて、表題化合物を製造した。8mg(10%)の淡黄色沈殿が得られた。

【0115】融点218~226℃(分解); TS-MS: 353 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.61分。

【0116】実施例43

(1H-インドール-5-イル)-(7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン  
実施例4の方法に従って、7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-3H-キナゾリン-4-オン(130mg, 0.513mmol)および5-アミノインドール(68mg, 0.513mmol)を用いて、表題化合物を製造した。28mg(10%)の遊離塩基が得られた。実施例2の場合と同様な方法でHCl塩を調製した。

【0117】融点222℃(分解); TS-MS: 368 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.58分。

【0118】実施例44

6-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン  
ビスベンゾニトリル(パラジウム(II)クロリド(140mg, 0.37mmol)をトルエン18mL中のビス-(ジフェニルホスフィン)ブタン(157mg, 0.37mmol)の溶液に添加することにより、触媒を調製した。この混合物を室温で20分間攪拌し、この触媒溶液に6-ヨード-3H-キナゾリン-4-オン(1.0g, 3.67mmol)、フェニルボロン酸(896mg, 7.35mmol)、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(3.67mL, 7.35mmol)および9mLのエタノールを添加した。反応混合物を24時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。有機層を濃縮すると黄色固体となり、これをシリカゲル上で20%ヘキサン/酢酸エチルを用いてクロマトグラフィー処理した。510mg(63%)の表題化合物を単離した。

【0119】PB-MS: 223 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.47分。

【0120】実施例45

4-(6-クロロ-2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-6-フェニル-キナゾリン  
実施例4の方法と同様にして、6-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(250mg, 1.124mmol)および6-クロロインドリン(172mg, 1.124mmol)を用いて表題化合物を製造した。389mg(88%)の黄色固体を反応混合物から単離した。

【0121】融点249~255℃; TS-MS: 358, 360 (M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup>2<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持

(28)

特開平10-152477

時間: 6.59分。

【0122】実施例46

7-メトキシ-6-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン

6-ヨード-7-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン (5.0g, 16.55mmol) およびフェニルボロン酸 (4.04g, 33.1mmol) から、実施例44の方法で表題化合物を製造した。シリカゲルクロマトグラフィー後に粗生成物 (1.42g, 34%) を単離した。この純粋な生成物を後続反応に用いた。

【0123】融点258~262℃; TS-MS: 253 (M<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.67分。

【0124】実施例47

4-(6-クロロ-2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-7-メトキシ-6-フェニル-キナゾリン-7-メトキシ-6-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン (250mg, 0.99mmol) および6-クロロインドリン (152mg, 0.99mmol) から、実施例45の方法で表題化合物 (163mg, 39%) を製造した。カラムクロマトグラフィーおよび沈殿後に163mg (39%) の生成物をHCl塩として得た。

【0125】融点218~219℃; TS-MS: 388, 390 (M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup>2<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 7.05分。

【0126】実施例48

{6-[3-(ベンジル-メチル-アミノ)-プロパ-1-イル]-キナゾリン-4-イル}- (1H-インドール-5-イル)-アミン

実施例2の方法に従って、ジメチルホルムアミド (DMF) 2mL中の (1H-インドール-5-イル)- (6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-アミン (200mg, 0.517mmol)、N-メチル-n-プロパルギルベンジルアミン (246mg, 1.596mmol) およびジエチルアミン (189mg, 2.59mmol) を用いて、表題化合物を合成した。

【0127】融点187℃ (分解); LC-MS: 418 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.13分。

【0128】実施例49

(3-エチル-フェニル)- (6-ピリジン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン

実施例2の方法に従って、DMF 2mL中の (3-エチル-フェニル)- (6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-アミン (125mg, 0.505mmol)、2-エチルピリジン (66mg, 0.505mmol)

1) およびジエチルアミン (72mg, 0.99mmol) を用いて、表題化合物を合成した。

【0129】融点163~169℃; LC-MS: 347 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 3.80分。

【0130】実施例50

(1H-インドール-5-イル)- (6-ピリジン-2-イルエチル-キナゾリン-4-イル)-アミン

実施例2の方法に従って、DMF 2mL中の (1H-インドール-5-イル)- (6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-アミン (125mg, 0.505mmol)、2-エチルピリジン (66mg, 0.505mmol) およびジエチルアミン (72mg, 0.99mmol) を用いて、表題化合物を合成した。

【0131】融点189℃ (分解); LC-MS: 362 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 5.13分。

【0132】実施例51

(1H-インドール-5-イル)- (7-メトキシ-6-ピリジン-2-イルエチル-キナゾリン-4-イル)-アミン

実施例2の方法に従って、DMF 2mL中の (1H-インドール-5-イル)- (6-ヨード-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-アミン (135mg, 0.486mmol)、2-エチルピリジン (185mg, 1.45mmol) およびジエチルアミン (605mg, 8.27mmol) を用いて、表題化合物を合成した。

【0133】融点237℃ (分解); LC-MS: 392 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.47分。

【0134】実施例52

(1H-インドール-5-イル)- [7-メトキシ-6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

実施例44のものと同様な方法で、(1H-インドール-5-イル)- (6-ヨード-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-アミン (250mg, 0.6mmol) および3-(2-メトキシ-ピリジル) ボロン酸 (183mg, 1.2mmol) を用いて、表題化合物を製造した。シリカゲルクロマトグラフィー後に172gの淡黄色生成物を得た。これを実施例2の方法に従って表題化合物に変換した。

【0135】融点266~280℃ (分解); AC<sup>+</sup>-MS: 398 (MH<sup>+</sup>); RP18-HPLC保持時間: 4.49分。

(29)

特開平10-152477

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 403/04	2 0 9	C 0 7 D 403/04	2 0 9
403/12	2 0 9	403/12	2 0 9
413/14	2 1 3	413/14	2 1 3

(72)発明者 スーザン・ベス・ソボロフ・ジェインズ  
アメリカ合衆国コネチカット州06442, ア  
イヴォリートン, バイニー・ブランチ・ロ  
ード 4

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**